Aus der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. H. Franke

Die quantitativen Veränderungen der Serumelektrophorese bei Carcinomen verschiedener Lokalisationen in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brückner, Oswald

aus Ebenfurth/Österreich

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0014

Aus der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. H. Franke

Die quantitativen Veränderungen der Serumelektrophorese bei Carcinomen verschiedener Lokalisationen in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brückner, Oswald

aus Ebenfurth/Österreich

Referent: Prof.Dr.R.Häring
Korreferent: Prof. Dr. H.J. Dulce

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30.5.75

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. THEMATIK

1. Art der Untersuchung 4
2. Durchgeführte Untersuchungen und ihre Wertigkeit 7
3. Kurzgefaßte Physiologie der Eiweißkörper 8
4. Entstehungsorte und Speicherorte 9
5. Dysproteinämien 10
6. Bekannte Untersuchungen anderer Autoren 12
7. Ergebnisse anderer Untersucher 13
8. Vergleiche verschiedener Malignome 15
9. Die Senkungsreaktion 15
10. Andere Untersuchungen 16

II. METHODIK

1. Apparaturen und Durchführung der Elektrophorese 17
2. Normalwertbestimmung 18
3. Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes 19
4. Untersuchte Gruppen 21
5. Berechnung einzelner Parameter 23
6. Auswertung 24

III. BEURTEILUNG UND DISKUSSION 26

IV. ZUSAMMENFASSUNG 33

V. LITERATURVERZEICHNIS 35

VI. Anhang: Tabellen 45

T. THEMATIK

1. Art der Untersuchung

Der Erforschung der malignen Neubildungen im menschlichen Körper gelten schon seit langer Zeit intensivste Bemühungen im Bereiche der medizinischen, biologischen und chemischen Forschung. Die Eigentümlichkeiten der Entstehung und des Stoffwechsels von Krebszellen werden in der Medizin in zunehmendem Maße als eines der wichtigsten Forschungsobjekte betrachtet. Dabei zeigt sich bei der heute möglichen Einblicknahme in einzelne Teile der ätiologischen, pathophysiologischen, morphologischen und chemischen Grundlagen eine enorme Vielgestaltigkeit der Krebskrankheit, die ein Erkennen von Zusammenhängen außerordentlich erschwert.

Da aber erst das Erkennen von Zusammenhängen eine sinnvolle Bekämpfung solcher Krankheiten ermöglicht, konnten sich auch erst im Laufe der letzten Jahrzehnte bessere Methoden der prophylaktischen, chirurgischen oder medikamentösen Behandlung eines an einer Krebskrankheit leidenden Menschen entwickeln.

Der heutige Stand der Kenntnis über die Probleme der malignen Neubildungen ist bei der Komplexität dieser Erkrankungen jedoch immer noch sehr lückenhaft.
Zum Zwecke der Erkennung von Malignomen wurden schon viele Untersuchungen ersonnt mit recht unterschiedlichem Verhältnis von technischem Aufwand und diagnostischem Wert des Ergebnisses.

Für die Chirurgie sind dabei von größtem Interesse die direkte Darstellung und Offenlegung eines Carcinoms oder Sarkoms durch invasive Verfahren, die entweder makroskopisch oder mikroskopisch den Tumor darstellen lassen; die endoskopischen Untersuchungen, die Probeeröffnungen von Körperhöhlen und das Gewinnen histologischer oder cytologischer Präparate durch Probeexcisionen und -punktionen (1).

Da jedoch alle diese Verfahren keineswegs risikolos für den Patienten und zudem meist recht aufwendig sind, wird man sie erst bei einem begründetem Verdacht anwenden. Davor wird man einen aufgrund seiner Anamnese verdächtigen Patienten zunächst einfacheren Untersuchungen unterziehen, die an dieser Stelle jedoch keineswegs alle aufgeführt werden sollen.

Neben der gründlichen äußeren Untersuchung eines Patienten gehören dazu auch Untersuchungen des Blutes, das meist ohne große Schwierigkeiten gewonnen werden kann.
Neben vielen anderen, bei Einführung häufig überbewerteten "Krebstesten" wird immer wieder die quantitative und qualitative Untersuchung der Bluteiweißkörper empfohlen (4, 6, 8, 25, 35, 36, 48, 54).

Schon LOERNER äußerte 1918 den Verdacht, daß die im Vergleich zu nicht krankhaftem Gewebe meist recht schnell wachsenden Krebsgewebe einen Einfluß auf den Stoffwechsel der Körpereiweiße ausüben, der sich in qualitativer und quantitativer Weise auf die Eiweißkörper im Blut auswirken müsse (53). In seiner Veröffentlichung darüber wurde bereits eine signifikante Änderung des Albumin/Globulinquotienten bei mehreren Patienten mit Carcinomen unterschiedlicher Lokalisation festgestellt.
Auch in den meisten Arbeiten, die zu diesem Problem Stellung nehmen, werden recht unterschiedliche Krebsarten, -lokalisationen und Ausbreitungsstadien miteinander verglichen oder einheitlich statistisch verwertet (3, 7, 10, 20, 26, 32, 43, 45, 47, 50, 58, 61, 62, 74, 75, 84, 92, 97). Dadurch werden Konstellationen der Bluteiweißkörper gefunden, die ziemlich unspezifisch sind und für eine Differentialdiagnose gegen andere Erkrankungen nur von eingeschränktem Wert sind.

In der vorliegenden Arbeit sollen Untersuchungsergebnisse aufgezeigt werden, die an vier verschieden lokalisierten Carcinomtypen gewonnen wurden. Dabei wurden Kautelen berücksichtigt, deren Beachtung nach Angaben von FISCHER (23) und GRIESSNER (31) bei der Aufstellung von Krebsstatistiken wichtig ist.

Es wurden untersucht:

1. Bronchialcarcinome
2. Colon-, Sigma- und Rectumcarcinome
3. Magencarcinome des Fundus-, Corpus- und Antrumbereiches
4. Oesophagus- und Cardiacarcinome.

Die ersten drei Gruppen umfassen jeweils 100 Patienten, die Gruppe der Oesophagus-Cardia-Carcinome umfaßt 29 Fälle. Es handelt sich um Patienten, die in der Zeit vom 1.1.1965 bis zum 27.2.1967 in der Chirurgischen Universitätsklinik Westend stationär behandelt wurden.

Bei allen diesen Patienten wurde darauf geachtet, daß keine das Bluteiweißbild merklich beeinflussende Zweiterkrankung bestand. So wurden Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen, insbesondere tuberkulösen aktiven Prozessen, mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, mit Leber- oder Nierenerkrankungen nicht in die Zusammenstellung mit aufgenommen.
Die Altersverteilung ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Lebensalter zum Zeitpunkt der Erkrankung	Bronchial-carcinom	Dickdarm-carcinom	Magen-carcinom	Oes.-Cardia-carcinom
11 - 20 Jahre	-	-	-	1
21 - 30 Jahre	-	-	-	-
31 - 40 Jahre	-	2	4	-
41 - 50 Jahre	3	8	4	2
51 - 60 Jahre	41	19	28	21
61 - 70 Jahre	56	46	38	34
71 - 80 Jahre	-	22	26	20
älter als 80 J.	-	3	-	1

Tab. 1: Altersverteilung der 229 Carcinompatienten.

Von den 72 Patienten mit einem Lebensalter über 70 Jahren waren insgesamt 25 älter als 75 Jahre. Obwohl im höheren Alter Verschiebungen der Bluteiweißkonstellation im Sinne einer Albuminverminderung und relativen Globulinvermehrung auftreten sollen (21), wurde wegen der kleinen Zahl und der Geringfügigkeit der dadurch zu erwartenden Veränderungen keine gesonderte Untersuchung für Tumorpatienten der höheren Altersklasse durchgeführt.

2. Durchgeführte Untersuchungen und ihre Wertigkeit

Der praktische Wert einer Untersuchung, die einen Beitrag zur Krebsdiagnostik liefern soll, ist natürlich umso größer, je gezielter ein solches Untersuchungsergebnis maligne Tumoren bereits in einer frühen Phase nachweist oder zumindest in den Verdachtsbereich einbezieht. Die curativen Maßnahmen einer bösartigen Geschwulst sind im Frühstadium erheblich effektvoller. Dies geht aus Operations- und Überlebensstatistiken bei nach verschiedenen Stadien eingeteilten Carcinompatienten deutlich hervor. Zum Zwecke der Internationalen Vergleichbarkeit wird heute vorwiegend das TNM-System benutzt (4, 18, 33).

Die anhand der oben angegebenen Patientenzahlen gewonnenen Werte sollen einen Beitrag zu der Fragestellung leisten, ob und wie signifikant eine Veränderung der Serumeiweißkörper bei den vier ausgewählten Tumorarten vorhanden ist. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde als eine von den Bluteiweißkörpern stark beeinflußte Reaktion mituntersucht (4, 36, 44, 65, 92).

Auf die Durchführung der sog.Eiweißlabilitätsproben, wie WELTMANNsches Koagulationsband, TAKATA-Reaktion, Cadmiumssulfatreaktion, Cephalin-Cholesterin-Reaktion, Formolgelreaktion u.a., wurde verzichtet, da sie jeweils nur die Erhöhung oder Verminderung bestimmter Fraktionen anzeigen, die durch die Elektrophorese genauer angezeigt werden (48, 64).

3. Kurzgefaßte Physiologie der Eiweißkörper

Fraktionen:

Aufgrund der unterschiedlichen Höhe der negativen elektrischen Ladung verschiedener Anteile der Serumeiweißkörper lassen sich in der Papier- und Acetatfolienelektrophorese folgende Fraktionen voneinander abgrenzen:

Albuminfraktion
a_1-Globulinfraktion
a_2-Globulinfraktion
ß -Globulinfraktion
y -Globulinfraktion

Das Fibrinogen ist definitionsgemäß nur in dem Elektropherogramm des Plasmas zu finden.
Die einzelnen papier- oder acetatfolien-elektrophoretisch nachweisbaren Fraktionen sind jedoch keineswegs aus Eiweißmolekülen gleicher Struktur, Größe und Molekulargewicht zusammengesetzt.
Die verschiedenen Komponenten einer Fraktion können durch spezielle Untersuchungen mit der Immunelektrophorese, der Ultrazentrifuge und durch die Bestimmung der Glyko-, Muko- und Lipoproteidanteile nachgewiesen werden (43, 44, 64, 69, 92, 93). So geben SCHETTLER und NELKES mehrere mit der Immunelektrophorese nachgewiesene Unterfraktionen an:
4 a_1-Globulinkomponenten,
5 a_2-Globulinkomponenten,
4 $ß_1$-Globulinkomponenten,
3 $ß_2$-Globulinkomponenten (69).
KOCH, zitiert nach HITZIG, beschreibt 5 immunelektrophoretisch nachweisbare y-Globulinkomponenten:
y_G-, y_A-, y_M-, y_D- und y_E-Immunglobuline (44).

Die Funktionen der Bluteiweißkörper sind unterschiedlicher Art. Sie sollen nur kurz erwähnt werden:

Gemeinsame Aufgaben der Plasmaproteine sind (21, 22, 44, 64, 92):

a) Die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes
b) Die Vehikelfunktion für eine große Zahl von endogenen Stoffwechselprodukten und exogen zugeführten Stoffen
c) Die Pufferfunktion infolge ihrer Eigenschaft als Ampholyte
d) Die Aufrechterhaltung der Viscosität des Blutes.

Der kolloidosmotische Druck wird zu 70 - 80 % von den Albuminmolekülen aufgrund ihrer geringen Größe, der hohen negativen Ladung und der großen Zahl hergestellt (22, 92).

Als Vehikel dienen ebenfalls vorwiegend die Albumine, wahrscheinlich wegen der großen Gesamtoberfläche und der infolge der hohen negativen Ladung starken Bindungsfähigkeit besonders für Kationen. Die a- und ß-Fraktionen übernehmen einen Teil der Transportfunktion, während die y-Globuline in erster Linie als Antikörper bei AG - AK - Reaktionen dienen sollen (44, 92).

4. Entstehungsorte und Speicherorte

Nach Untersuchungen mit der C^{14}-markierten Aminosäure Lysin kann man als gesichert annehmen, daß die Albumine nahezu vollständig in der Leber synthetisiert werden. Ebenso wird ein großer Teil der a- und ß-Proteine in der Leber synthetisiert. Dagegen wird der größte Teil der y-Globuline aller Wahrscheinlichkeit nach im extrahepatischen RES, in Plasmazellen und Lymphozyten gebildet (21, 44, 60, 92).

Das Fibrinogen ist ebenfalls ein Syntheseprodukt der Leberzellen. Neben den anderen Bluteiweißkörpern, die aufgrund ihrer elektrischen Ladung die BSG beeinflußen, soll es den größten Einfluß auf die Senkungsreaktion haben (48, 64, 66, 92).

Nach MILLER spielt der lymphatische Raum als Speicherort für Plasmaproteine und als Reservoir bei Proteinverlusten die größte Rolle (60). Zwischen ihm und dem Blut besteht ein intensiver Eiweißaustausch, während intrazelluläre Proteinspeicher weniger bedeutend sind.

Die biologische Halbwertszeit als Ausdruck der Abbaurate der verschiedenen Fraktionen und ihrer einzelnen Komponenten ist recht unterschiedlich. γ-Globuline scheinen etwas langsamer (Halbwertszeit: 17 Tage) abgebaut zu werden als Albumine (Halbwertszeit: 8,7 - 14,1 Tage) (44). Der Abbau der Serumproteine scheint im wesentlichen in der Leber stattzufinden, jedoch ist auch die Ausscheidung in den Darm nicht ganz unbedeutend, wo sie nach der Ausscheidung abgebaut werden (44). So gibt es einen enterohepatischen Kreislauf der Albumine, wobei ein Teil der in den Darm ausgeschiedenen Albumine nach der enzymatischen Aufspaltung als Peptone und Aminosäuren erneut resorbiert werden und als Bausteine auch für Globuline Verwendung finden (92). Diese Ausscheidung in den Darm ist von besonderem Interesse, wenn es sich um einen starken Verlust von Eiweißkörpern in den Darm handelt, also ein "enterales Proteinverlustsyndrom" besteht. Dabei sollen Druckerhöhungen im abdominellen Lymphgefäßsystem und Lymphfisteln zum Darmlumen hin eine ursächliche Rolle spielen, was auch bei Carcinomen des Digestionstraktes in Betracht kommt (44, 64, 92).

5. Dysproteinämien

Dysproteinämien, wie sie auch durch die Eiweißverschiebungen beim Carcinom dargestellt werden, sind neben den Paraproteinämien und den Defektpathoproteinämien sowie den quantitativen Veränderungen des Gesamteiweißes eine der wichtigen Gruppen der Pathoproteinämien (44, 64, 92).
Mehrere Autoren zeigten Möglichkeiten einer Systematisierung der Dysproteinämien (19, 25, 44, 64, 65, 72, 82, 88, 90, 92).

Die Einteilungen wurden getroffen

a) nach Krankheitsgruppen und Reaktionskonstellationen (WUHRMANN und MÄRKI, WEISE, SCHULER, RIVA, EMMRICH, SCHETTLER und NELKES)

b) nach der vorwiegend vermehrten Fraktion (GOHR, KOCH, RIVA)

c) nach der Art der Störung im Eiweißmetabolismus (SIEBERTH, WUHRMANN).

Tab. 2 zeigt die von WUHRMANN und MÄRKI angegebenen Reaktionskonstellationen:

Dysproteinämiesammelgruppen	Abgrenzungen der Dysproteinämie (Extremwerte)			Qualitative Veränderungen im Papierelektrophoresediagramm
	α_2-Glob.	γ-Glob.	Gesamtproteine	
Reaktive Dysproteinämien				
Konstellationstyp 1: Akute Entzündung	6–25%	14–35%	5 – 8 g%	keine
Konstellationstyp 2: Chronische Entzündung	6–16%	14–35%	5 – 9 g%	keine
Konstellationstyp 3: Maligne Tumoren	6–25%	14–35%	5 – 8 g%	keine
Extremwerte der Sammelgruppe	6–25%	14–35%	5 – 9 g%	keine
Primäre Proteinumsatzstörungen				
Konstellationstyp 6: Nephrotisches Syndrom	11–60%	5–25%	2,5 – 6 g%	keine
Konstellationstyp 7a: γ-Plasmocytom	2–15%	25–80%	6,5–23 g%	homogene Paraproteinzacke
Extremwerte der Sammelgruppe	2–60%	5–80%	2,5–23 g%	
Mischformen: Lebererkrankungen				
Konstellationstyp 4: Hepatitis	2–10%	14–55%	6,5 – 8 g%	Verschmelzung der β- mit den γ-Globulinen (selten)
Konstellationstyp 5: Lebercirrhose	2–10%	14–55%	5 – 9 g%	β-γ-Verschmelzung (alle schweren Fälle)
Extremwerte der Sammelgruppe	2–15%	14–55%	5 – 9 g%	

Zur Bewertung der krankhaften Veränderungen des Serums im Sinne der Dysproteinämie gelten nach RIVA vier Regeln (65):

1. Der Dysproteinämietyp für sich allein hat keine typische diagnostische Signifikanz.
2. Zur gleichen Krankheit können verschiedene Typen und Grade der Dysproteinämie gehören.
3. Nur einige wenige Krankheiten sind durch spezifische und charakteristische Eiweißbilder gekennzeichnet:
   a) das nephrotische Syndrom,
   b) die Schwangerschaft einschließlich der Schwangerschaftshepatopathie,
   c) die Leberparenchymschädigungen mit ihrer γ-Globulinvermehrung.
4. Auch wenn der klinische Befund und die übrigen Laboratoriumswerte normal sind, kann eine pathologisch veränderte Elektrophorese der einzige Hinweis auf eine organische Erkrankung sein.

6. Bekannte Untersuchungen anderer Autoren

Es gibt eine große Zahl von Untersuchungen der Serumelektrophorese bei malignen Tumoren (2, 5, 8, 9, 10, 11, 15, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 34, 35, 40, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 74, 75, 81, 83, 84, 85, 96, 97, 98).
Zum größten Teil wurden sie mit der von GRASSMANN und HANNIG als Papierelektrophorese eingeführten Untersuchungsmethodik durchgeführt (29). Sie sollten dem oben erwähnten Zweck dienen, eine bestimmte Konstellation der Serumeiweiße zu finden, die für die Diagnostik und eventuell auch die Verlaufsbeobachtung von Krebserkrankungen verwertbar sind. Es wurde in diesen Arbeiten und Statistiken darauf geachtet, daß die untersuchten Patienten keine anderen das Eiweißbild beeinflußenden Krankheiten hatten, die nicht im Zusammenhang mit dem Krebsleiden standen. Jedoch ergibt sich in der Mehrzahl dieser Arbeiten eine Minderung der Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund folgender Gesichtspunkte:

1. Häufig wurden verschiedene Malignome (Carcinome, Sarkome, Leukämien, M. HODGKIN) nicht getrennt untersucht, sondern unter dem Überbegriff "Krebskrankheit" gemeinsam abgehandelt. Dabei werden natürlich nicht die zum Teil sehr unterschiedlichen pathophysiologischen und pathomorphologischen Aspekte berücksichtigt.
2. Wenn man eine Unterscheidung nach Art und Lokalisation der Malignome getroffen hatte, wurden meist die nach lokaler Ausdehnung, Metastasierung und Begleiterscheinungen recht verschiedenen Malignomfälle statistisch gemeinsam erfaßt.
3. Einige dieser Untersuchungen wurden an einer so niedrigen Zahl von Fällen vorgenommen, daß eine statistisch verwertbare Aussage nicht mit Sicherheit gegeben war.
4. Eine, wenn auch nur geringgradige Fehlerquelle liegt in den meisten Arbeiten auch noch darin, daß das Alter der untersuchten Patienten unberücksichtigt bleibt.

7. Ergebnisse anderer Untersucher

Die Tabelle 2 im Anhang dieser Arbeit bietet eine Übersicht über die vorliegenden Arbeiten unter Angabe der Fallzahl, der Lokalisation und der Auswahlkriterien der einzelnen Patienten. Die ausgeprägtesten Veränderungen im Serumeiweißbild sind dabei vermerkt.

Hinsichtlich der Auswahlkriterien sind dabei drei Untersuchungen, am genauesten die von BERNDT und SCHWARZ, von LOCHER und von ZETTEL et al. durchgeführt worden (11, 52, 97).

Die bei den vorliegenden Arbeiten ermittelten Ergebnisse lassen sich ohne Berücksichtigung einzelner Abweichungen und unterschiedlicher Normalwerte zusammenfassen:
Das Gesamteiweiß wurde meist als normal oder an der unteren Normgrenze gefunden. Nur bei Patienten mit fortgeschrittenen oder generalisierten Tumoren und solchen Patienten, die bald darauf ihrem Tumorleiden erlagen, wurde ein niedriges Gesamteiweiß festgestellt (11, 35, 52, 74, 75, 97, 98).

Die Albuminfraktion wurde in allen Untersuchungsreihen als mäßig bis stark, manchmal als extrem abgesunken beschrieben, wobei auch hier eine Abhängigkeit vom Fortschreiten der Krankheit zu bestehen scheint (9, 11, 51, 74, 75, 85, 86).
Die Normalisierung bzw. das Ansteigen der Albuminfraktion wurde von PETERMANN und HOGNESS als besonderes Kennzeichen für den Erfolg einer chirurgischen Entfernung des Magencarcinoms angegeben (62). Auch eine erfolgreiche Bestrahlungsserie soll an einer Erhöhung des Albuminanteiles, die manchmal auch erst einige Zeit nach dem Ende der Bestrahlung eintritt, erkennbar sein. Untersuchungen dazu wurden von GOMBERT (26), BAUER, OTT und PILLER (5) und LOCHER (52) angestellt.
Eine relative Erhöhung der a-Globuline wurde bei allen Carcinompatienten angegeben mit Ausnahme der Arbeiten von GROSS und SNELL (32) und ATAMANOV und SAPEROV (2). Eine Erhöhung der abs. Werte für die a-Globuline fanden SIEBERTH (81) und LOCHER (52) erst bei fortgeschrittenen und/oder mit Entzündungen einhergehenden Carcinomen.
Die a_2-Globulinkomponente wurde mit Ausnahme von SCHREIBER und BARTSCH (75) als die stärker erhöhte Komponente im Relativprozentsatz angegeben, während die a_1-Fraktion oft nur als wenig bis mäßig erhöht im Relativanteil beschrieben wurde (2, 20, 27, 35, 41, 84).
Der a_1-Globulinanteil soll ebenfalls vorwiegend in fortgeschrittenen Fällen stärker erhöht sein (9, 11, 59). Bei Vergleichen mit anderen Carcinomen fanden PAPOLCZY und SCHRONK (61) sowie ZETTEL u.Mitarb. (97) die a_1-Globulinkomponente beim Bronchialcarcinom stärker angestiegen.
Die a_2-Globulinkomponente wurde in nahezu allen Untersuchungen erhöht gefunden. Auch hier waren es besonders die Patienten mit fortgeschrittenen Carcinomen (11, 52, 59, 74) und mit entzündlich oder nekrotisch veränderten Carcinomen, bei denen die Erhöhung dieser Eiweißfraktion besonders ausgeprägt war (43, 52, 59, 81).

Über die ß-Globulinfraktion liegen unterschiedliche Angaben vor. Die Werte wurden je nach Untersucher im Normbereich, an der oberen Normgrenze liegend oder als deutlich erhöht beschrieben. LOCHER (52) sah allein in der ß-Globulinerhöhung eine durch ein Carcinom ursächlich hervorgerufene Serumeiweißveränderung.

Auch das Verhalten der y-Globulinfraktion erscheint uneinheitlich. GOHR und BÜTZKES (26) bewerteten einen hohen y-Globulinanteil als ein Zeichen für Lebermetastasen. WUHRMANN erschien diese Bewertung erst bei einer starken Durchsetzung der Leber mit Metastasen gerechtfertigt (92). HATASHITA fand besonders beim Lebercarcinom hohe y-Globulinwerte (35). Entzündungen (50) oder Nekrosen (55) sollen y-Globulinerhöhungen zur Folge haben. Im Finalstadium beobachteten MIDER, ALLING und MORTON ein Absinken des y-Globulinanteiles (59).

8. Vergleiche verschiedener Malignome

Bei vergleichender Betrachtung einiger Carcinomarten stellten ZETTEL et al. (97) und LÜHRS (55) sowie ZUKSCHWERDT et al. (98) beim Bronchialcarcinom die stärkste Ausprägung von Serumeiweißveränderungen fest. MARGGRAF (58) konnte eine stärkere Dysproteinämie bei Magencarcinomen als bei Rectumcarcinomen nachweisen. Der Morbus HODGKIN und das Mammacarcinom haben nach Angaben von HAIJE et al. (34) eine ausgeprägtere Verschiebung der Serumproteine zur Folge als Retikulumzellsarkom und Lymphadenose.

9. Die Senkungsreaktion

Die Blutkörperchensenkungsreaktion (BKS) als eine durch die Bluteiweißkörper stark beeinflußte und leicht durchzuführende Untersuchungsmethode soll ebenfalls erwähnt werden. Die BKS fällt bei allen Malignomarten recht unterschiedlich aus. Einig sind sich die Untersucher, daß auch im Falle eines fortgeschrittenen Car-

cinoms noch eine mehr oder weniger "normale" Senkung gefunden werden kann (8, 24, 36, 95). So fanden FRENZEL und SCHULZE (24) bei 608 Patienten mit einem Bronchialcarcinom in 16 % eine normale BKS, obwohl in 2/3 dieser Kranken bereits eine Metastasierung vorlag.

10. Andere Untersuchungen

Kurz erwähnt seien noch einige andere von den Bluteiweißkörpern abhängige Untersuchungen. Der Fibrinanteil soll nach SCHULZ und RIEBBECK (77, 78) beim Bronchialcarcinom um 70 % höher liegen als im Normalfall. Jedoch wiesen LÜHRS und GUMMEL (56) bei entzündlichen Lungenprozessen ebenfalls hohe Fibrinwerte nach. HUGGINS et al. (40) und EMMRICH (19) ermittelten eine Fibrinogenerhöhung durch Vergleich der "least coaguable protein concentration" (LCPC) im Plasma und im Serum von Krebskranken.

Die vorwiegend im a_1- und a_2-Bereich wandernden Mukoproteine (89) sollen nach Angaben von HATASHITA (35) und KÜHN (47) bei Carcinomen ebenfalls erhöht sein. HATASHITA stellte eine typische Trias zur Diagnose eines Carcinoms auf, die aus der a_2-Globulinerhöhung, einem erhöhten Mukoproteinanteil sowie einer matten Spätreaktion der Flockungsreaktion besteht.

KEIL (42) deutete an, daß gehäufte Thrombosen bei Carcinomträgern als Ausdruck einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft des Blutes aufgrund der Änderung des Sollcharakters durch die spezifische Dysproteinämie zu verstehen seien.

II. METHODIK

1. Apparaturen und Durchführung der Elektrophorese

Die Mehrheit der elektrophoretischen Untersuchungen wurden mit der Papierelektrophoreseapparatur nach der von WUNDERLY beschriebenen Methodik durchgeführt (94). Neben diesen 358 Untersuchungen wurde bei 21 Patienten mit Oesophagus- oder Cardiacarcinomen das Serum auf Acetatfolien aufgetragen und mit der entsprechenden Apparatur untersucht. Von jedem Patienten wurde nur eine Bestimmung verwertet, die meist bei der Aufnahmeuntersuchung, in jedem Falle jedoch praeoperativ erfolgte.

Das Blut wurde vom morgendlich nüchternen Patienten durch Punktion einer gestauten Armvene gewonnen. Die Eiweißuntersuchungen und die Feststellung der BKS erfolgten am Tage der Entnahme des Blutes.

Zur Gewinnung des Serums wurde das Blut kurz nach der Gewinnung zentrifugiert und das Serum abpipettiert. In wenigen Fällen wurde das zentrifugierte Blut bis zur Weiterverarbeitung nach maximal 24 Stunden bei + 4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

Zur Verarbeitung durch Papierelektrophorese wurden verwendet:

1. Eine Elektrophoresekammer nach GRAßMANN und HANNIG (29,30)
2. Filtrierpapier Nr.214 der Fa.Macherey & Nagel
3. Veronal-Na-Acetat-Puffer mit pH 8,8
4. Eine Arbeitsspannung von 200 V bei einer Laufzeit von 8 Stunden.
5. Bromphenolblau als Färbesubstanz
6. Als Auswertgerät der ZEIß-Extrinktionsschreiber (Best.Nr. 41651/38336).

Bei der Acetatfolienelektrophorese gelangten zur Anwendung:

1. Die SHANDON-Kammer als Elektrophoresekammer
2. Als Träger Sartorius-Membranfolien Nr.11200
3. Eine Pufferlösung aus Veronal/Veronal-Na beim pH 8,6
4. Die Spannung von 300 V bei einer Laufzeit von 37 Minuten
5. Amidoschwarz 10 B als Färbemittel und zum Transparenzmachen Ondina-Öl (SHELL)
6. Zur Auswertung der ZEISS-Extinktionsschreiber.

2. Normalwertbestimmung

Da die Bestimmung der Normalwerte bereits in den Jahren 1954/55 erfolgte, ließen sich aus den Akten nur noch die Anzahl der zur Normalwertfeststellung benutzten Serumproben ermitteln. Sie stammten von 60 bei gründlicher Untersuchung als gesund bezeichneten Blutspendern. Die Normalbereiche waren übernommen worden, während die genauen statistischen Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen $\pm$ 2s so lange nicht aufgehoben worden waren. Im folgenden wird also nur ein Vergleich der hier untersuchten Gruppen mit den übernommenen Normalbereichen möglich sein.

Als Normalbereich für die Papierelektrophorese waren ermittelt worden:

Albumine	55 - 65 rel%
a_1-Globuline	3 - 5 rel%
a_2-Globuline	5 - 9 rel%
ß -Globuline	9 - 14 rel%
y -Globuline	15 - 20 rel%

Die Normalwertfeststellung der acetatelektrophoretischen Untersuchungen erfolgte an den Seren von 98 bei genauer Untersuchung als gesund bezeichneten Blutspendern: Hier liegen auch noch die genauen Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen 2s vor.

	Mittelbereiche	$\bar{x}$	$\pm$2s
Albumine	50 - 62 rel%	54,8	7,6
a_1-Globuline	1 - 5 rel%	2,3	1,2
a_2-Globuline	11 - 16 rel%	13,2	2,7
ß -Globuline	10 - 20 rel%	13,8	6,1
y -Globuline	13 - 22 rel%	16,2	6,8

Bestimmung des Gesamteiweißbehaltes (GEW):

Die GEW-Bestimmungen erfolgten aus den zur elektrophoretischen Auftrennung benutzten Seren. Im Bereich von 5,5 - 8,5% wurde die Bestimmung mittels Refraktometrie durchgeführt. Außerhalb dieses Bereiches liegende Werte wurden mittels der Biuret-Methode exakter festgelegt. Als Norm gilt allgemein ein Bereich zwischen 6,5 und 8,0 g% (37).

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) wurde sofort nach der Blutentnahme auf der Station bestimmt. Es wurde nach der üblichen von WESTERGREN beschriebene Methodik vorgegangen (1,6 ml Blut mit 0,4 ml Na-Citrat vermischt, Aufziehen bis zur Marke 200 des WESTERGREN-Röhrchens, Ablesung nach 60 und 120 Minuten).

Als Normwerte wurden die erfahrungsgemäß beim Gesunden in breiteren Grenzen geltenden Normbereiche von 1 - 9 mm in der ersten Stunde und 2 - 20 mm in der zweiten Stunde angenommen.

3. Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes

Untersucht wurden insgesamt 379 Carcinomfälle. Die Diagnose "Carcinom" wurde bioptisch histologisch entweder postoperativ oder postmortal gesichert. Bei den Oesophagus-Cardia-Carcinomen blieben 20 Fälle histologisch ungesichert, da aufgrund von Anamnese, klinischer Untersuchung und röntgenologischem Aspekt die Diagnose "Carcinom" als genügend gesichert angenommen werden konnte und in Anbetracht des Allgemeinzustandes des Patienten eine oesophagoskopische Kontrolle mit Probeexcision oder eine Operation als zu risikoreich angesehen werden mußte.

Zur vergleichenden Untersuchung wurde jeweils nur die erste, meist bei der Aufnahmeuntersuchung erfolgte Blutkontrolle verwertet. Alle Blutuntersuchungen wurden praeoperativ vorgenommen. Es wurde hier auch insbesondere darauf geachtet, keine Patienten mit anderen die Elektrophorese merklich beeinflußenden Erkrankungen

in die Zusammenstellung einzubeziehen. So wurden Carcinomkranke mit akuten oder chronischen Infekten, aktiver Tuberkulose, rheumatischen Erkrankungen, Hepatopathien jeglicher Genese (außer Metastasen), renalen Insuffizienzen und Mehrfachcarcinomen von vornherein ausgeschlossen.

Die Werte der in die Untersuchungen aufgenommenen Carcinomfälle werden in einer ersten Berechnung als Gesamtmaterial den Normalwerten gegenübergestellt. Wie bereits aufgezeigt, wird in der Literatur ein "Carcinomtyp" der Bluteiweißkonstellation angegeben (92).

Um aber auch für die praktischen klinischen Belange einen verwertbaren Maßstab zu erhalten, muß die Gesamtheit der Fälle nach klinisch wichtigen Gruppen aufgeteilt werden. Zur Beantwortung der Frage, in welchem Maße sich Carcinomfrühphasen im Bluteiweißbild widerspiegeln, muß eine Einteilung getroffen werden in Ausbreitungsstadien, die allgemein als vergleichbar anzusehen sind. Es bot sich an, dabei eine Einteilung zu wählen, die sich schon bei anderen Problemen der Krebsstatistik als gut verwendbar erwiesen hat und einen Vergleich von einzelnen Tumorarten und -stadien am besten ermöglicht.

Ausgehend von den von HEYMAN (38) vorgetragenen Richtlinien des Internationalen Ausschusses für Stadieneinteilung und für das Berichten über die Resultate bei der Carcinombehandlung (ICPR) (13) sowie der von SCHEIBE (68) herausgegebenen Empfehlung des Ausschusses für TNM-Klassifizierung bei der Kommission für klinische Onkologie der Internationalen Union gegen den Krebs (UICC) sowie der von SCHINZ getroffenen Tumorklassifizierung (71, 72) wurde eine Stadieneinteilung der verschiedenen Tumorarten getroffen. Die klinische Stadieneinteilung mit Bewertung des praeoperativen Befundes wurde jedoch zugunsten einer histologischen Sicherung der T-, N- und M-Stadien abgewandelt, wie sie von verschiedenen Autoren insbesondere bei Carcinomen der inneren Organe verlangt wird (18, 33, 67, 68). So wurde das Magencarcinom nach den von

HÄRING und FRANKE (33) angegebenen Richtlinien gruppiert und in vier verschiedene Stadien zusammengefaßt.

4. Untersuchte Gruppen

Im einzelnen wurden folgende Gruppenbildungen aus der Gesamtzahl der Blutuntersuchungen getroffen und den Normalwerten gegenübergestellt:

1. Die Gesamtzahl der einzelnen Tumorarten bzw. Lokalisationen
2. Unterteilung der einzelnen Tumorarten bzw. -lokalisationen in vier Tumorstadien
3. Außerdem wurde eine spezielle Vergleichsserie angelegt aufgrund von pathologisch-histologischen Aussagen, ohne allerdings eine Unterteilung in Tumorstadien zu berücksichtigen, weil dann die Fallzahlen zu klein geworden wären.

Es wurde dabei differenziert nach den pathologisch-histologischen Aussagen:

a) starke oder besonders starke Entzündung im Tumorbereich oder in der nächsten Umgebung
b) starke oder besonders starke Nekrosen im Tumor
c) starke Entzündung und starke Nekrose im Tumor.

Damit soll ein Beitrag geleistet werden zur Aufklärung von besonders stark abweichenden Elektrophoresewerten.

Erläuterung der Tumorstadien

Die im TNM-System benutzte Klassifikation der Tumorausbreitung läßt eine Zusammenfassung der verschiedenen Tumorarten in die Tumorstadien I bis IV zu. Die vier Stadien setzen sich zusammen aus folgenden nach den Ausbreitungskriterien anzugebenden Tumorformeln:

Stadium	I	umfaßt die Formeln T_1N_a und T_2N_a
Stadium	II	T_1N_b und T_2N_b
Stadium	III	$T_1N_c, T_2N_c, T_3N_a, T_3N_b, T_3N_c$
Stadium	IV	T_1-T_4M, T_1-T_4N_a-N_cM, T_4N_a-N_c

Im einzelnen wurden die Tumorformeln zusammengestellt:

a) für das Magencarcinom (33):

T_1: Gut beweglicher, auf die Schleimhaut begrenzter Tumor (Oberflächencarcinom nach KONJETZNY), der technisch sehr gut operabel ist.

T_2: Größerer Primärtumor, der alle Wandschichten des Magens infiltriert, die Serosa jedoch nicht durchbrochen hat und nicht auf Nachbarorgane übergreift.

T_3: Der Primärtumor hat die Organgrenzen überschritten, die Serosa durchbrochen und ist mit der näheren Umgebung verwachsen. Er ist in die Aufhängebänder des Magens, des Pankreas, Leber, Milz, Colon, Zwerchfell, Oesophagus oder Duodenum eingewachsen und seine radikale Entfernung erscheint zweifelhaft.

T_4: Unbeweglicher Primärtumor, der breit infiltrierend in die Umgebung einwächst. Der Tumor ist technisch meist inoperabel, die Prognose ist infaust.

N_a: In den regionären Lymphknoten sind keine Tumorzellen nachweisbar.

N_b: Carcinomzellen werden in den regionären Lymphknoten nachgewiesen.

N_c: Es sind inoperable Lymphknotenmetastasen vorhanden (paraaortal, Leberpforte, mediastinal).

M : Fernmetastasen.

b) für das Oesophagus-Cardia-Carcinom:

gelten die der veränderten Lokalisation entsprechenden Bezeichnungen.

c) für das Colon- (einschließlich Rectum-) Carcinom:

T_1: Primärtumor infiltriert ausschließlich Mucosa.

T_2: Primärtumor durchbricht Mucosa und kann bis zur Serosa reichen, durchbricht jedoch nicht Serosa.

T_3: Der Tumor infiltriert nach Durchbrechen der Serosa umgebendes Fettgewebe, ist technisch jedoch in toto operabel.

T_4: Der Tumor infiltriert Nachbarorgane und ist technisch nicht in toto operabel.

N_a: Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar.

N_b: Tumormetastasen in regionären Lymphknoten nachgewiesen.

N_c: Tumor in außerregionären Lymphknoten nachgewiesen.

M : Fernmetastasen.

d) für das Bronchialcarcinom:

T_1: Primärtumor beschränkt sich auf einen Segmentbronchus oder ein Segment eines Lungenlappens.

T_2: Tumor beschränkt sich auf einen Lappenbronchus oder auf einen Lungenlappen.

T_3: Tumor hat den Hauptbronchus befallen oder mehr als einen Lappen.

T_4: Tumor infiltriert Organe außerhalb der Lunge (Pleura durchbrochen, Rippen, Pericard, Aorta, Zwerchfell oder Oesophagus infiltriert).

N_a: Keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar.

N_b: Epibronchiale und/oder hiläre Lymphknoten befallen.

N_c: Tumor auch in extrapulmonalen und extrahilären Lymphknoten.

M : Fernmetastasen.

5. Berechnungen einzelner Parameter

Es wurden die einzelnen Parameter wie Mittelwerte und Standardabweichung nach folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N} \qquad s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

x = Einzelwert

$\bar{x}$ = Mittelwert

$\sum x$ = Summe aller Einzelwerte

N = Anzahl der Proben

s = Standardabweichung

In der Tabelle 3 und den Abbildungen 1 - 8 werden die ermittelten Werte in Zahlen und zur übersichtlicheren Darstellung in Diagrammen wiedergegeben.

Aus diesen Diagrammen wird bereits ersichtlich, daß eine für klinische Zwecke verwertbare Signifikanz der Unterscheidung von Mittelwerten einzelner Gruppen mit 90%iger oder 95%iger Sicherung nicht zu erwarten ist, zumal nahezu alle Werte mit dem durch die Standardabweichungen wiedergegebenen Bereich noch in den Normbereich ragen.

6. Auswertung

Es ist ersichtlich, daß in keiner der Gruppen eine starke Hypoproteinämie in Erscheinung tritt. Am ehesten ist ein Absinken des GEW-Wertes unter 6,5 g% noch beim Magencarcinom zu erwarten. Bemerkenswert ist bei allen Gruppen in den fortgeschrittenen Stadien eine Erhöhung der a_2-Globulinfraktion in Relation zu den anderen Serumproteinen. Auffallend ist auch die relative Hypalbuminämie in nahezu allen Gruppen, also auch schon in den Frühstadien. Bei weiterer Tumorausbreitung nimmt der Albuminanteil der Serumeiweißfraktionen deutlich ab.

In den diagraphischen Darstellungen dieser beiden stärker veränderten Eiweißgrüppen lassen sich diese Verschiebungen innerhalb der Tumorgruppen besser erkennen (Abb. 9 bis 14).

Es folgt das Diagramm mit den Vergleichen der Tumoren mit den stark ausgeprägten Begleitreaktionen in Form von Entzündung oder Nekrose oder beiden. Aus dieser Abbildung 15 geht hervor, daß sowohl bei starker entzündlicher Begleitreaktion als auch bei größeren Nekrosebezirken im Tumor die a_2-Globuline erhöht gefunden werden. Bei den Carcinomen mit größeren Nekrosen ist die a_2-Globulinvermehrung stärker als bei Carcinomen mit ausgeprägter Entzündung. Die Gruppe, in der beide Veränderungen als stark angegeben werden, zeigt nicht die erwartungsgemäß höchsten a_2-Globulinwerte, sondern liegt mit ihrem Mittelwert zwischen den beiden anderen Mittelwerten. Da in allen drei Gruppen breite Streubreite vorhanden sind und infolge der eigeschränkten Auswahlkriterien eine unterschiedliche Aufteilung in einzelne

TNM-Stadien innerhalb der verglichenen Gruppen vorausgesetzt werden muß, fällt eine eindeutige Aussage schwer. Sicher scheint zumindest, daß sowohl Entzündungen als auch Nekrosen die durch das Carcinom bewirkte relative a_2-Globulinvermehrung erheblich verstärken.

Neben den beschriebenen Veränderungen im Serumeiweißbild in Form der Hypalbuminämie und der Hyper-a_2-Globulinämie treten keine anderen stark auffälligen Veränderungen bei den untersuchten Carcinomgruppen auf. Die a_1-Globuline zeigen mit fortschreitendem Tumorwachstum eine Tendenz zur Erhöhung des rel.Anteiles, jedoch ebenso wie die ß-Globuline im Rahmen der Normbreite. Die y-Globuline liegen ebenfalls im oberen Normbereich, überschreiten aber nur selten die obere Normalgrenze.

Die BSG erweist sich als sehr weit gestreut in allen Tumorstadien und allen untersuchten Tumorarten. Trotz des mit fortschreitendem Tumorwachstum deutlich ansteigendem Mittelwertes weisen die sehr weiten Streubereiche der Standardabweichungen darauf hin, daß eine signifikante Korrelation zu den Tumorstadien nicht besteht. Der Ausfall der BSG kann demzufolge nicht als brauchbarer Parameter für den Ausbreitungsgrad eines Tumors angesehen werden. Immerhin sollte bei einer unklaren Senkungsbeschleunigung auch der Verdacht auf das Vorhandensein eines malignen Tumors in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden.

III. BEURTEILUNG UND DISKUSSION

Die Darstellungen der einzelnen Eiweißfraktionen, aufgegliedert nach verschiedenen Tumorlokalisationen und in die vier Tumorstadien lassen aus den Resultaten die praktische Bewertbarkeit der Proteinfraktionen erkennen:

1. Die GEW-Werte im Serum sind in keiner Gruppe deutlich verringert. Selbst bei den Tumoren des Gastrointestinaltraktes, wie Oesophagus-, Cardia- und Magencarcinomen, also an entscheidenden Stellen für die Nahrungs- und damit auch Eiweißresorption, finden sich keine starken Hypoproteinämien. Diese früher geäußerte Ansicht (36, 98) kann nicht bestätigt werden. Man kann der Veränderung des GEW für die Carcinomdiagnose keine Bedeutung beimessen.

2. Die in nahezu allen hier untersuchten Fällen vorhandene Senkung des rel. Anteils der Albumine, die meistens proportional der Ausbreitung des Tumors war, scheint eine sehr konstante Änderung in der Serumelektrophorese von Tumorkranken zu sein. Versuche der Deutung dieses Phänomens stammen von LEZIUS (49) und WINZLER(89), wobei angenommen wurde, daß die Tumoren ebenso wie größere Entzündungsbezirke chemische Stoffe ins Blut abgeben, die eine Leberfunktionsstörung mit Einschränkung der Albuminsynthese bewirken. Spätere Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Albumin an Patienten mit Malignomen und an tumortragenden Ratten zeigen auch eine unzureichende Syntheserate des Albumins im Lebergewebe (39,85). Es findet sich zugleich auch eine Aufnahmebereitschaft des tumorösen Gewebes für Albumine, woraus eine Verkürzung der Halbwertzeit des markierten Albumins im Serum resultiert. Die höhere Albuminaufnahme

des tumorösen Gewebes ist in einem erhöhten Plasmaproteinvorrat in Mikrosomen und Mitochondrien nachweisbar (85). Dabei werden wahrscheinlich die Albuminmoleküle infolge ihrer relativ geringen Dimension vermehrt gegenüber anderen Proteinen aufgenommen (73).

3. Für das Verhalten der Globulinfraktion mit dem zumeist zu beobachtenden a_2-Globulinanstieg gibt es mehrere Deutungsversuche. Zwei häufig vertretene Meinungen zur Erklärung dieses Phänomens beruhen auf Vergleichsuntersuchungen von Tumorelektrophoresen mit denen anderer Erkrankungen. Die für akute Entzündungsvorgänge als nahezu typisch angesehene a_2-Globulinvermehrung läßt schnell den Verdacht auf Analogsituationen in der Regelung der Bluteiweißzusammensetzung bei Malignomen aufkommen (43, 52).
   Die Mehrzahl der Untersucher vertritt jedoch andere Standpunkte, wobei die Nekrose von Tumorbezirken als entscheidend für die a_2-Globulinerhöhung angesehen wird (5, 16, 17, 46, 50, 51, 62).
   Diese Begleitprozesse wie Entzündung und Nekrose sind allerdings nie isoliert vorhanden. In den meisten Fällen ist der eine Vorgang mit dem anderen in jeweils unterschiedlicher Stärke verbunden (48, 70, 79).

Um den Einfluß nekrotischer Tumorbezirke auf die Zusammensetzung des Elektropherogramms zu eruieren, implantierten DONTENWILL et al.(17) Ratten Malignome, wobei festzustellen war, daß durch die Implantation nekrotischer Tumoren die rel. a_2-Globulinvermehrung wesentlich verstärkt werden konnte. Nach KÜHL (46) werden diese hohen a_2-Globulinspiegel durch die parenterale Resorption nekrotischer Tumoranteile ausgelöst. Dabei ergibt sich die Frage nach der Ursache dieser Nekrosen in Tumorbezirken. Möglich wäre grundsätzlich ein Mißverhältnis des Angebotes essentieller Baustoffe zu dem Bedarf der Tumorzellen, was durch ungenügende Blutgefäßversorgung oder durch ein direktes Unterangebot an Grundbau-

stoffen für die Tumorzelle (Aminosäuren,und andere Proteine, Kohlenhydrate, Fette, Mineralien u.a.) hervorgerufen sein könnte. Möglich wäre aber auch eine Abwehrreaktion des Körpers gegen die Tumorzellen, wie ja eine Immunabwehr gegen körperfremd empfundene Tumorbestandteile vielfach diskutiert wird. BÜCHNER et al. (14) und BERNFELD und HOMBURGER (12) sehen die a_2-Globulinerhöhung bei Tumorkranken überhaupt als Ausdruck einer Immunreaktion an. Nach BÜCHNER soll dabei eine allergisierende Wirkung vorwiegend auf die Kapillarendothelien erfolgen, wodurch Blutungen mit nachfolgenden Nekrosen eintreten können, wie sie schon von APITZ am Impfcarcinom der Maus gefunden und gedeutet worden waren (1).

Vereinzelt wird auch die Ansicht vertreten, daß gerade die a-Globulinvermehrung als Ausdruck einer Tumorgewebeproliferation anzusehen sei (3, 55) oder daß die a-Globuline in toto speziell durch ihren Glyco- und Mukoproteidanteil die Träger- und Transportfunktion der verminderten Albumine zu übernehmen hätten (47).

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte der a_2-Globuline bei "starken Nekrosen" oder "starker Entzündung" lassen eine stärkere Erhöhung des relativen Anteils zugunsten der Gruppe mit starken Nekrosezeichen erkennen. Über die Ursachen der Nekrosen kann damit jedoch nichts Näheres ausgesagt werden. Vereinbaren läßt sich der Befund allerdings gut mit den Angaben von BAUER, OTT und PILLER (5), wonach innerhalb einer Bestrahlungsserie bei Malignomen, also in den Zeiten eines starken Zellzerfalls, eine a-Globulinerhöhung nachweisbar ist, während in den Bestrahlungspausen ein deutlicher Abfall unter die vorherigen Werte erkennbar wird. SCHUMACHER (79) sieht auch in der Art und Schwere des Gewebstraumas bei Operationen eine deutliche quantitative Beziehung zur postoperativ erkennbaren a_2-Globulinerhöhung mit späterem Abfall.

Mehrere Untersucher fanden einen starken Anstieg der a-Globuline häufig bei Metastasierung in die Leber, besonders in Verbindung mit starkem Abfall der zuvor meist erhöhten y-Globuline (11, 26, 96), während an anderer Stelle gerade die relative ß-Globulinzunahme als Ausdruck einer Lebermetastasierung herausgestellt wird (76). Diese Beobachtungen sind jedoch schwierig zu beurteilen, besonders aufgrund der Uneinheitlichkeit des Carcinomwachstums außerhalb der Lebermetastasen. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen liegt natürlich die Annahme nahe, daß es sich bei den Fällen mit Lebermetastasen oft um insgesamt ziemlich weit fortgeschrittene Carcinome handelt, wie sie hier im Stadium IV der internationalen TNM-Klassifizierung aufgeführt sind.

Einzelne Arbeiten, in denen eine Steigerung des relativen ß-Globulinanteils als Ausdruck des Fortschreitens des Krebswachstums beschrieben wird (52), zeigen ebensowenig eine Übereinstimmung mit den hier ermittelten Werten wie die Einstufung einer ß-Globulinerhöhung als Ausdruck großer N ekrosengebiete (45). Der ß-Globulinanteil ist in den hier untersuchten Carcinomfällen auch in fortgeschrittenen Stadien nicht eindeutig über die Norm erhöht.

Die in der Mehrzahl der früheren Untersuchungen in Übereinstimmung mit den hier vorliegenden Werten wechselnd stark erhöht gefundene y-Globulinfraktion kann nicht als besonders wertvoll bei differentialdiagnostischen Erwägungen angesehen werden, da sie in einer Vielzahl anderer Erkrankungen ebenfalls erhöht ist (8, 57, 76). Besonders betont wurde das beim Vergleich der Elektrophoresen von Bronchialkrebskranken mit Patienten mit entzündlichen Lungenerkrankungen (7, 49, 86, 87, 97) und von Magenkrebskranken mit Ulcusträgern (58). Gelegentlich werden den chronisch-entzündlichen Lungenerkrankungen wie chronische Pneumonie (20) und proliferativer Tuberkulose (86) die höheren y-Globulinanteile im Vergleich mit Lungenkrebs zugeordnet. Ein Versuch der Synthese des Gesamtumfanges der Bluteiweißveränderungen sowohl bei Malignomen als auch bei Entzündungen ergibt sich aus dem von SELYE (80) geschilderten

Prinzip des Adaptationssyndromes. Hiernach ergeben sich jeweils charakteristische Veränderungen im Blut als Ausdruck der zeitlich nacheinander ablaufenden "Alarmreaktion" bei Neuauftreten einer Erkrankung, der "Resistenzphase" nach Ausbildung sinnvoller Abwehrmechanismen und zuletzt dem "Stadium der Erschöpfung".

Nach dieser Deutung bringt das verhältnismäßig späte Ansteigen der a-Globuline zusammen mit einer Leukozytose (91) als typisches Zeichen der Alarmreaktion zum Ausdruck, daß der Gesamtorganismus durch das neoplastische Wachstum erst spät beeinflußt wird (81, 82). Dafür spricht allerdings auch die klinische Erfahrung, nach der Kranke mit häufig schon fortgeschrittenem Krebswachstum oft erst spät die subjektive Empfindung einer Beeinträchtigung seiner Leistungsfähigkeit hat, wenn man einen Vergleich mit Entzündungskranken anstellt. Als prognostisch günstiges Resultat ist demzufolge ein Absinken der erhöhten a-Globulinfraktion bei einem an einem Malignom Erkrankten zu werten, weil dann eine "Resistenzphase" oder "Immunitätsphase" erreicht ist (82) mit besserer körpereigener Abwehr gegen den Tumor. Ein alleiniger Abfall der in der Resistenzphase erhöhten y-Globuline ist dagegen als prognostisch ungünstig anzusehen, weil dann ein Zusammenbruch der Resistenz wahrscheinlich ist (80).

Ergänzend sei noch kurz auf die BSG eingegangen. Der extrem unterschiedliche Ausfall bei den untersuchten Fällen in allen Carcinomtypen und -lokalisationen bestätigt nur das Urteil früherer Untersucher (24, 36), daß eine erhöhte BSG zwar Grund zum Suchen nach der Ursache sein sollte, jedoch eine "normale" BSG keineswegs als Ausschlußkriterium eines Carcinoms dienen kann.

Die in vielen Arbeiten global als Bluteiweißveränderungen bei Carcinomen oder Malignomen angeführten Ergebnisse wurden von einigen Autoren doch aufgegliedert nach Carcinomtypen (s.Tab.2). In Übereinstimmung damit wurden in der vorliegenden Arbeit vier Carcinomtypen getrennt untersucht. Es ist naheliegend, Vergleiche zwischen den einzelnen Typen bzw. Krebslokalisationen vorzunehmen.

Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen (9, 27, 96, 98) findet sich eine vergleichsweise frühe und ausgeprägtere Verschiebung der Serumeiweißkörper beim Bronchialcarcinom. Hier kommt es häufig schon früh zu differentialdiagnostisch verwertbaren Veränderungen.

Die Magencarcinome bieten ein bereits wesentlich weniger deutliches Bild. Die verdächtigen Änderungen in Form einer Hypalbuminämie bei Normo- bis Hypoproteinämie geringen Ausmaßes und wesentlich geringer ausgeprägter Erhöhung der a_2-Globulininfraktion treten gewöhnlich erst in fortgeschrittenen Stadien in Erscheinung. Eine angeblich stärkere Erhöhung der y-Globulin (61) im Vergleich zu anderen Krebslokalisationen wurde nicht gefunden. Die noch weniger deutlichen und zum Teil erst sehr spät erkennbaren Bluteiweißverschiebungen beim Oesophagus-Cardia-Carcinom ebenso wie beim Colon-Rectum-Carcinom lassen sich kaum nutzbringend zur Diagnose früher Carcinomstadien verwenden. Bei auffälligem Röntgenbild und verdächtiger klinischer Untersuchung dürfte jedoch auch bei diesen Carcinomen der Bluteiweißveränderung eine gewisse Bedeutung zukommen.

Die bei den Oesophagus-Cardia-Carcinomen angefertigten Untersuchungen mittels der Acetatfolienelektrophorese zeigen im Gegensatz zu den Papierelektrophoresewerten eine noch weniger deutliche a_2-Globulinzunahme sowie Hyper-y-Globulinämie. Allerdings mag hier auch die geringe Zahl der Untersuchungen den Aussagewert dieses Ergebnisses einschränken.

Bei Betrachtung der Ergebnisse und ihrer zusammenfassenden Bewertung lassen sich folgende Aussagen treffen, die für den Diagnostik und Therapie betreibenden Arzt in Praxis und Klinik von differentialdiagnostischem Wert sind:

In den frühen Tumorstadien I und II des TNM-Systems liegt in keiner der untersuchten vier Carcinomlokalisationen eine generell erkennbare Bluteiweißveränderung vor. Auch die in den fortgeschrittenen

Stadien III und IV häufig, jedoch keineswegs regelmäßig eintretenden Verschiebungen lassen isoliert die Diagnosestellung eines Krebses oder gar eines bestimmten Krebstyps nicht zu. Insgesamt kann jedoch eine a_2-Globulinerhöhung bei Hypalbuminämie und normaler bis erhöhter y-Globulinfraktion als differentialdiagnostisches Merkmal zugunsten einer Krebserkrankung herangezogen werden. Das gilt besonders für die therapeutisch nur ungenügend beeinflußbaren Stadien III und IV des TNM-Systems. Das Bronchialcarcinom mit den vergleichsweise stärksten und am häufigsten hervortretenden Dysproteinämien läßt sich noch am genauesten dadurch abgrenzen und in seinem Stadium einschätzen, Magen- und Oesophagus-Cardia-Carcinome weisen diese dysproteinämischen Verschiebungen geringer auf, während sie bei den Dickdarmcarcinomen seltener und dann erst in weit fortgeschrittenen Fällen ausgeprägt sind.

Selbst bei ausgedehnten Carcinomen ist nur selten eine deutliche Hypoproteinämie unter 6 g% zu finden. Bei bekannten Carcinomen liegt natürlich ein praktischer Nutzen in der Bestimmung der Serumeiweißwerte darin, daß bei operablen Fällen mit starker Hypoproteinämie eine praeoperative Normalisierung durch Bluttransfusionen und eventuell auch Humanalbumingaben versucht werden kann, die Folgen des meist schweren Operationstraumas zu mildern (63, 98). Außerdem ist der Erfolg einer Therapie,gleich welcher Art,an der Normalisierung vorher dysproteinämischer Seren abzuschätzen.

Das sicherlich vielschichtige Problem, warum manche maligne Tumoren auch in späten Stadien zu keiner Veränderung der Serumproteinverteilung führen, kann hier nur kurz gestreift werden. BÜCHNER und SCHEID (14) vertreten dabei die These einer hämodynamischen Störung im Sinne einer Stase im Tumorbereich, wodurch keine oder nur wenig veränderte Proteine (a_2-Globuline) aus dem Tumor und seinen Nekrosegebieten in die übrige Blutbahn gelangen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden insgesamt 379 Seren Carcinomkranker elektrophoretisch untersucht. Bei jedem Patienten wurde nur je eine Untersuchung berücksichtigt, die meist bei der Aufnahme in die Klinik, immer jedoch praeoperativ zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgte. Bei je 100 Fällen von Bronchial-, Magen- und Colon-Rectum-Carcinomen und 58 Oesophagus-Cardia-Carcinomen wurde papierelektrophoretisch, in weiteren 21 Fällen von Oesophagus-Cardia-Carcinomen acetatfolienelektrophoretisch der relative Anteil der Albumin-, der a_1-, der a_2-, der ß- und der y-Globulinfraktion und in weiteren Untersuchungen die Werte für Gesamteiweiß (GEW) und der BSG in der ersten und zweiten Stunde ermittelt.

Bei den einzelnen Carcinomlokalisationen wurde eine Aufteilung der Fälle in vier Ausbreitungsstadien I bis IV nach dem TNM-System vorgenommen und die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Meßgruppen innerhalb der Stadien errechnet.

Der Vergleich der einzelnen Stadien untereinander ließ ebensowenig eine statistisch ausreichende Sicherung der Abweichungen einzelner Werte erkennen wie der Vergleich einzelner Carcinomstadien mit gleichen Stadien anderer Carcinomlokalisationen. Die sehr weit gespannten Standardabweichungen (zeichnerisch in Diagrammen erfaßt) mit breiten Überschneidungen lassen erkennen, daß eine Signifikanz der Veränderungen nicht mit 90 - 95 %iger Sicherung erwartet werden kann.
Es wurde daher nur ein zeichnerischer Vergleich vorgenommen, der eine allgemeine Tendenz zur Hypalbuminämie bei Normoproteinämie und deutlichem Ansteigen der a_2-Globulinwerte erkennen läßt, verbunden mit einer Normo- bis Hyper-y-Globulinämie beim Fortschreiten der Tumoren, erfaßbar an der Stadieneinteilung.

Am deutlichsten und frühesten finden sich dysproteinämische Seren bei Bronchialcarcinomen, erst später und geringer ausgeprägt bei Magen- und Oesophagus-Cardia-Carcinomen, bei Colon-Rectum-Carcinomen

häufig gar nicht oder erst im Stadium IV.
Die GEW läßt keine nennenswerten Änderungen erkennen.
Die BSG ist mit Fortschreiten des Tumorwachstums zwar häufiger stark erhöht, jedoch sind die Standardabweichungen in allen Stadien so groß, daß differentialdiagnostisch nur bei sehr hohen Werten eine Hilfe zu erwarten ist.

Die Dysproteinämie ist in frühen Tumorstadien nur in seltenen Fällen so ausgeprägt, daß die differentialdiagnostische Schlußfolgerungen erlaubt.

Als Beitrag zur Klärung der Frage, warum besonders die a_2-Globuline ansteigen mit Fortschreiten des Tumors, wurde ein Vergleich zweier Carcinomgruppen angestellt, Die eine Gruppe umfaßt Carcinome mit histologisch nachgewiesenen starken Umgebungsentzündungen, während in den Tumoren der anderen Gruppe größere Nekroseanteile nachgewiesen wurden. Die stärkere Erhöhung des a_2-Globulinanteils findet sich in der Gruppe mit großen Nekrosezonen.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. APITZ, K.: Über Blutungsreaktionen am Impfcarcinom der Maus.
   Zschr.Krebsforschung 40, (1934), 50

2. ATAMANOV, G.S. and V.N.SAPEROV: On electrophoretic changes in proteins and lipoproteins in the blood serum in malignant neoplasms.
   Soviet.Med. 25, (1961), 80

3. BALDWIN, R.W. and H.J.HARRIES: Serum Protein and Glycoprotein Changes during Growth of Experimental Tumours in the Rat.
   Brit.Journal of Cancer 12, (1958), 99

4. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem.
   Springer-Verlag, Göttingen-Heidelberg-Berlin (1963)

5. BAUER, R., H.OTT und S.PILLER: Ergebnisse elektrophoretischer Serienuntersuchungen am Serumeiweißbild bestrahlter Krebskranker.
   Strahlentherapie 94, (1954), 12

6. BENNHOLD, H.: Die Serum-Elektrophorese in Klinik und Forschung: Möglichkeiten und Ausblicke.
   Med.Klin. 49, (1954), 8

7. BENNHOLD, H., O.KLINK und F.ROTH: Alte und neue Symptome des Bronchialcarcinoms.
   Med.Klin. 48, (1953), 874

8. BERNDT, H.: Der Wert von Laboratoriumsuntersuchungen zur Beurteilung des Krebskranken.
   Dtsch.Ges.wes. 12, (1957), 489

9. BERNDT, H. und W.LÜHRS: Blutveränderungen beim Bronchialcarcinom und ihre Bedeutung für die Prognose.
   Med.Klin. 52, (1957), 1516

10. BERNDT, H. und H.SCHWARZ: Das Bluteiweißbild des Bronchialcarcinoms und der chronischen Pneumonie.
    Arch.Geschw.forsch. 18, (1961), 206

11. BERNDT, H. und H.SCHWARZ: Über das Bluteiweißbild bei Bronchialkarzinom und Magenkarzinom.
Arch.Geschw.Forsch. 18, (1961), 209

12. BERNFELD, P. and F.HOMBURGER: The Influence of Tumor Growth on the Plasma Proteins in Mice.
Cancer Research 15, (1955), 359

13. BOECKL, O.: Zur Stadieneinteilung beim Magenkarzinom.
Krebsarzt 17 (1962), 411

14. BÜCHNER, M. und P.SCHETD: Zum Problem des Nichtansprechens der Serumeiweißbilder bei manchen Malignomfällen.
Ärztl.Lab. 6, (1960), 3

15. DETNINGER, H. und F.X.ETSENREICH: Über das postoperative Verhalten der Plasmaeiweißkörper.
Langenbecks Arch. u. Dtsch.Z.Chir. 269, (1951), 426

16. DONTENWILL, W.: Über "spezifische" Abwehrvorgänge bei malignen Geschwülsten.
Verhdlg.d.Dtsch.Ges.Path. 39.Tagung (1956), 336

17. DONTENWILL, W., H.RANZ und U.MOHR: Die Bedeutung der Nekrose als Ursache der Bluteiweißveränderungen bei Tumoren.
Münch.med.Wschr. 33, (1959), 1365

18. EHLERS, C.Th.: Tumorklassifikation beim Magenkarzinom.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 316 (1966), 156

19. EMMRICH, R.: Das Bluteiweißbild.
Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1952), 2.Auflage

20. ESSER, H., F.HETNZLER und H.WILD: Serumeiweißwerte beim Carcinom.
Klin.Wschr. 31, (1953), 321

21. EWERBECK, H.: Physiologie des Eiweißes:
Aus ANTWEILER, H.J. Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957), 39

[illegible]. FELTX, K.: Die Funktion der Serumproteine.

[illegible], [illegible] (1961), [illegible]

[illegible]. ETSCHER, A.W.: Forderungen der Klinik an die Dokumentation und Statistik maligner Tumoren.

Arch.klin.Chir. [illegible] (1966), 743

[illegible]. FRENZEL, H. und C.H.SCHULZE: Zur Klinik des Bronchialkarzinoms.

Dtsch.Med.Wschr. 86 (1961), 1600

[illegible]. GOHR, H.: Die Bedeutung des Bluteiweißbildes für die Erkennung und Beurteilung der Neoplasmen.

Ärztl.Lab. 5 (1959), 129

26. GOHR, H. und E.RÄTZKES: Untersuchungen über die Bedeutung der Takata-Flockungszahl und ihre Beziehung zu Weltmann-Band und Elektrophorese in der Diagnostik der Hepatopathien, Karzinomatosen und v-Plasmocytomen.

Zschr.inn.Med. 10 (1955), 535

[illegible]. [illegible] H.LAUENSTEIN: Untersuchungen über die [illegible] des Bluteiweißbildes bei Neoplasmen.

Zschr.ges.Inn.Med. 14 (1959), 1

28. GOMBERT, H.J.: Über Serumeiweißveränderungen bei Primär- bzw. Nachbestrahlungen maligner Tumoren.

Klin.Wschr. 30 (1952), 120

29. GRABMANN, W. und K.HANNIG: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese.

Hoppe-Seyler-Zschr. f. physiol.Chemie 290 (1952), 1

30. GRABMANN, W., K.HANNIG und M.KNEDEL: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier.

Dtsch.med.Wschr. 76 (1951), 333

31. GRIESNER, R.: Fehler und Gefahren der Krebsstatistik.

Arch.klin.Chir. 315 (1966), 738

[illegible]. GROSS, [illegible] and R.S.SNELL: The Serum Gamma-Globulin-Level in Malignant Disease:

Nature 178 (1956), 866

33. HÄBTNG, R. und H.FRANKE: Gastrektomie und Kardiaresektion beim Magenkarzinom.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1970)

34. HATJE, W.G., J.G.A.H.KAAIEN and W.F.STENFERT KROESE: Qualitative and Quantitative Paper Electrophoresis of Serum Proteins in some Malignant Diseases. A Quantitative Criterion of the Differentiation of Normal and Pathological Serum Protein Mixtures.
Clin.Chim.Acta 5 (1960), 84

35. HATASHITA, T.: Zur kombinierten Serodiagnostik der malignen Tumoren.
Ärztl.Lab. 5 (1959), 157

36. HAUSS, W.H. und S.RITTER: Unspezifische Bluteiweißreaktionen. In A. UNKE: Früherkennung des Krebses.
Schattauer-Verlag, Stuttgart (1962), 133

37. HETLMEYER, L. und H.BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten. In L.HETLMEYER: Lehrbuch der Inneren Medizin.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Auflage (1954), 227

38. HEYMANN, J.: Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit von therapeutischen Karzinomstatistiken.
Oncologica 2 (1954), 244

39. HRADEL, J.: Metabolism of Serum Albumin in Tumour Bearing Rats.
Brit.Journal of Cancer 12 (1958), 290

40. HUGGINS, Ch., A.S.CLEVELAND and E.V.JENSEN: Thermal coagulation of Serum in Diagnosis.
JAMA 143 (1950), 11

41. KASHEVNIK, L.D. and L.P.GORBENKO: On Electrophoresis of Blood Serum Albumin in Cancer.
Vop.onkol. 5 (1959), 560

42. KETI, F.: Thrombose und Krebs.
Krebsarzt 12, (1957), 266

43. KNEDEL, H. und H.ZETTEL: Elektrophoretische Untersuchungen über das Verhalten der Bluteiweißkörper beim Bronchialkarzinom.
Klin.Wschr. 30 (1952), 594

44. KOCH, D.: Bluteiweißkörper. In F.GROSSE-BROCKHOFF: Pathologische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969), 65

45. KÖRBLER, J., D.MIKAC-DEVIĆ und E.STOJANOV: Elektrophoretische Untersuchungen über die Verteilung der Plasmaproteine bei Krebskranken.
Krebsarzt 12 (1957), 21

46. KÜHL, I.: Über Serumeiweißveränderungen bei Mäusen mit malignen Tumoren nach Behandlung mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen.
Zschr.f.Krebsforsch. 61 (1956), 139

47. KÜHN, R.A.: Untersuchungen über das Verhalten der Elektrophorese und der Serumeiweißzucker bei der Hypoproteinämie Tumorkranker.
Zschr.klin.Med. 156 (1961), 461

48. KULPE, W.: Klinisch-chemische Laboratoriumsuntersuchungen zur Krebsdiagnostik. In M.BARTELHEIMER und HH.J.MAURER: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1962)

49. LEZIUS, A.: Zur chirurgischen Behandlung des Lungenkrebses.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 57 (1951), 369

50. LINDENSCHMIDT, Th.O. und G.HERRNRING: Elektrophorese-Studien bei chirurgischen Lungenerkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 57 (1951), 378

51. LINDENSCHMIDT, Th.O.: Chirurgisch wichtige Fortschritte auf dem Gebiete des Eiweiß- und Lipoidstoffwechsels.
Chirurg 23 (1952), 501

52. LOCHER, R.: Das elektrophoretische Serumeiweißbild bei der Krebskrankheit.
Diss.Bern (1952)

53. LOEBNER, Ch.: Untersuchungen über das Blutserum beim Carcinom.
Arch.f.klin.Med. 122 (1918), 307

54. LÜHRS, W.: Krebstests.
In M.BARTELHEIMER und H.L.MAURER: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)

55. LÜHRS, W., M.LINDEMANN und H.ARLT: Serumeiweiß, Labilitätsreaktionen des Blutes und Carcinom.
Dtsch.Ges.wes. 7 (1952), 945

56. LÜHRS, W. und H.CUMMEL: Beurteilung einer Hyperfibrinogenämie in der Differentialdiagnose beim Bronchial-Carcinom.
Dtsch.Ges.wes. 7 (1952), 19

57. MÄRKT, H.H.: Über den Zusammenhang zwischen der Reaktion der α-Globuline und der neutrophilen Granulocyten im Blut von Tumorkranken.
Schweiz.med.Wschr. 89 (1959), 959

58. MARGRAF, W.: Beitrag zum Diagnostik von Carcinomerkrankungen durch elektrophoretische Serumfraktionierungen.
Langenbecks Arch.f.klin.Chir. 223 (1953), 603

59. MYDER, G.R., F.L.ALLING and J.J.MORTON: The Effect of Neoplastic and Allied Diseases on the Concentrations of the Plasma Proteins.
Cancer 3 (1950), 56

60. MÜLLER, L.: Die Blutserumeiweißkörper, ihre Entstehungsorte, ihre Speicherung und ihr Stoffwechsel.
Med.Klin. 55 (1960), 991

61. PAPOLCZY, A. und M.SCHRONK: Die Serumeiweißfraktionen der Karzinomkranken.
Zbl.f.Chir. 14 (1959), 534

62. PETERMANN, M.L. and K.B.HOGNESS: Electrophoretic Studies on the Plasma Proteins of Patients with Neoplastic Disease.
Cancer 1 (1948), 100

64. METMER, E.: Hämatologische Probleme beim Magenkarzinom.
Krebsarzt 14 (1959), 454

65. RIVA, C.: Das Serumeiweißbild.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1952)

66. RIVA, C.: Klinische Bedeutung des Serumeiweißbildes.
Med.Klin. 55 (1960), 993

66. SANDKÜHLER, S.: Praktischer Nutzen und Durchführung von Bluteiweißuntersuchungen.
Med.Klin. 55 (1960) 969

67. SCHETBE, O.: Klassifikation der Krankheitsbedingungen maligner Tumoren.
Arch.klin.Chir. 316 (1966), 747

68. SCHETBE, O. (Ref.): Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System. Vorbereitet von dem Ausschuß für klinische Onkologie der Internationalen Union gegen den Krebs (UICC).
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)

69. SCHETTLER, G. und K.NELKES: Die Bedeutung der Serumeiweißkörper in der klinischen Diagnostik.
Med.Klin. 55 (1960), 960

70. SCHEURLEN, P.G.: Zur allgemein-klinischen Bedeutung von Serumeiweißveränderungen, besonders der a_1- und a_2-Globuline.
Zschr.klin.Med. 152 (1955), 500

71. SCHINZ, H.R.: Das TNM-System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau.
Sonderbände zur Strahlentherapie. 41 (1959), 320

72. SCHINZ, H.R.: Das TNM-System bei den wichtigsten Krebslokalisationen.
Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), 1805

73. SCHMITT, C.G., H.VERMATHEN und S.RITTER: Elektrophoretische und Gesamteiweißuntersuchungen beim Yoshida-Sarkom.

Z.exp.Med. 131 (1958), 295

74. SCHRETER, H.W., N.M.BARTSCH und M.SIEDEK: Serumeiweiß und Prognose beim Carcinom und Sarkom.

Langenbecks Arch.klin.Chir. 307 (1964), 355

75. SCHRETER, H.W. und W.M.BARTSCH: Neue Gesichtspunkte zum Krankheitsbild des primären Magensarkoms.

Der Chirurg 35 (1964), 197

76. SCHULER, A.: Die Elektrophorese bei inneren Krankheiten. In H.J.ANTWEILER: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.

Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957), 57

77. SCHULZ, F.H.: Über den pathologischen Fibrinogengehalt des Blutplasmas.

Dtsch.Ges.wes. 5 (1950), 847

78. SCHULZ, F.H. und F.H.RTEßBECK: Zur Frühdiagnose des Lungenkrebses.

Arch.Geschw.forsch. 3 (1951), 114

79. SCHUMACHER, G.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Verhalten und Funktion der α_2-Globuline.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 62 (1956), 347

80. SELYE, H.: Das allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten.

Med.Welt 1 (1951), 1

81. STERBATH, E.: Über Veränderungen der Serum-α-Globuline und Leukozyten als Ausdruck der Alarmreaktion bei der Karzinomkrankheit.

Krebsarzt 14 (1959), 11

82. STERBATH, E.: Über die Bedeutung der Papierelektrophorese für die Prognose und für die Therapie maligner Erkrankungen.

Krebsarzt 15 (1960), 152

82. SNELL, R.S. and W.GROSS: Electrophoretic Evaluation of the Serum Proteins in Malignant Disease.
Nature 178 (1956), 1338

84. SOKHEGYI, D., H.SCHÖLER und J.TRAUTSCH: Die Verwertbarkeit des Serumeiweißgehaltes und der Elektrophorese für die Karzinomdiagnose.
Praxis 48 (1959), 685

85. STEINFELD, J.L.: J^{131} Albumin Degeneration in Patients with Neoplastic Diseases.
Cancer 13 (1960), 971

86. THOENIES, H. und M.BÜCHNER: Ergebnisse von Bluteiweißuntersuchungen beim Bronchuscarcinom, bei der Pneumonie und der Lungentuberculose.
Naturwiss. 43 (1956), 136

87. THOENIES, H. und M.BÜCHNER: Verhalten der Serumprotein bei entzündlichen und malignen Erkrankungen der Lunge.
Med.Klin. 55 (1960), 1015

88. WETSE, H.J.: Die Untersuchungsmethoden des Bluteiweißbildes in ihrer Bewertung für Klinik und Praxis.
Med.Klin. 55 (1960), 924

89. WINZLER, R.J.: Plasma Proteins in Cancer.
Advances in Cancer Research. 1 (1953), 503

90. WUHRMANN, F.: Einige aktuelle klinische Probleme über die Serum-Globuline.
Schweiz.med.Wschr. 82 (1952), 937

91. WUHRMANN, F.: Plasmaproteine und weiße Blutzellen.
Med.Klin. 55 (1960), 994

92. WUHRMANN, F. und H.H.MÄRKI: Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Verlag Benno Schwabe & Co. Basel/Stuttgart (1963)

93. WUHRMANN, F., Ch.WUNDERLY und P. DE NICOLA: Über die Heterogenität der γ-Globuline im krankheitshalber veränderten Blutserum.
Klin.Wschr. 28 (1950), 662

94. WUNDERLY, Ch.: Die Papierelektrophorese.
Verlag Sauerländer & Co. Aarau und Frankfurt/M. (1954)

95. WUNDERLY, Ch. und F.WUHRMANN: Über Veränderungen der Bluteiweißkörper bei bösartigen Geschwülsten.
Oncologia 1 (1948), 73

96. ZETTEL, H. und M.ENDRESS: Das Serumeiweißbild beim Carcinom.
Chirurg 24 (1953), 498

97. ZETTEL, H., M.KNEDEL, M.ENDRESS und H.ENDRESS: Elektrophoretische Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweißkörper bei Lungenkrankheiten.
Zschr.f.klin.Med. 152 (1955/56), 134

98. ZUR VERTH, J., M.KNEDEL und H.ZETTEL: Eiweißprobleme in der Chirurgie.
Dtsch.med.Wschr. 77 (1952), 640

Tab. 2

Untersucher und Jahr der Veröffentlichung		Lokalisation der malignen Tumoren		Differenzierungsmerkmale der untersuchten Gruppen	Veränderung gegenüber Normalwerten					
					Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	β-Globulin	γ-Globulin	Ges.Eiw.
ATAMANOV u. SAPERON (3)	1964	Magen-Ca Bronchial-Ca Colitis-Ca andere	42 16 16 7	– – – –	↓↓ ↓↓↓ o. N. ↓↓	↑↑ ↑ n ↑↑	↑↑ ↑↑↑ o. N. ↑↑	o. N. ↑ N ↑	n. N. n. N. n. N. n. N.	N N N N
BERNHOLD, KLINK u. ROTH (7)	1959	Bronchial-Ca andere	46 16	– –	↓ ↓	↑ ↑	↑↑ ↑	N N	↑ N	N u. N.
BERNDT (8)	1967	Bronchial Magen-Ca	123 54	– –	↓↓ ↓↓	– –	↑↑ ↑↑	– –	↑ ↑	N ↓
BERNDT u. LÜBBE (9)	1967	Bronchial	21 60	5 Jahre Rezidivfreie an Tumor Verstorbene	↓ ↓↓	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑↑	↑ ↑	↑ ↑	N N
BERNDT u. SCHWARZ (11)	1961	Bronchial-Ca gesamt	178	5 Stadien im Fortschreiten der Tumore	zunehmend ↓	↑↑	zunehmend ↑↑	zunehmend ↑	unterschiedl.	N
DEINTNGER u. EISENREICH (15)	1951	Bronchial	65	–	↓	–	↑	–	↑	–
ESSER, HEINZLER und WILD (20)	1959	Bronchial andere	30 8	–	↓↓ ↓↓	↑ ↑	↑↑ ↑↑	↑ ↑	o. N. o. N.	N N
GOHR (25)		Bronchial	15	2 Tumorstadien	↓	↑	↑↑↑	↑	n. N.	N
GOHR u. RÖTZKES (26)	1965	verschiedene	14	–	–	↑	↑↑	–	bei Lebere↑↑	–
GOHR u. LANGENBERG (22)	1959	Magen-Ca. andere	2 ?	– –	–	↑ ↑	↑↑↑ ↑↑↑	↑ ↑	N N	N N
GOMBERT (28)	1957	verschiedene unklare Zahl		operiert / nicht operiert	↓↓	↑	↑	N	N	↓
GROSS u. SNELL (32/83)	1956	Genital- und Gastrointest.	72	–	↓	N	N	N	N	N
HAIJE, KAALEN, STENFERT u. KRAESE (34)	1960	verschiedene Weltangabe	78	nur aktive Prozesse	↓	N	↑↑	N	N	N
HATASHITA (38)	1959	Magen Bronchial Darm Pankreas-Ca andere über	175 70 23 12 100	– – – – –	↓↓	N	↑↑ bei Leber-Ca. ↑↑↑	N	↑ bei Leber-Ca. ↑↑	N bis ↓
KASHEVNIK u. SOKOLENKO (44)	1959	verschiedene	41	–	↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑	N
KNEDEL u. ZETTEL (47)	1957	Bronchial	65	–	↓↓	N	↑↑↑	N	↑↑	N
KOBBER, MIKROMASTO STOJANOV (48)	1967	Bronchial Rektum	43 9	–	zunehmend ↓	↑	↑	bei Lebere↑	↑	↑
LEZIUS (49)	1961	Bronchial	22	Frühfälle	↓↓	↑	↑	↑	N	N
LINDENSCHMIDT (50,51)	1961 1962	Bronchial Bronchial	30 48	fortgeschr./unbehandelt " "	bis ↓↓ bis ↓↓	N ↑	↑↑↑ ↑↑↑	N N	N bis ↑↑ N ↑↑	N ↑
LOCHER (53)	1962	verschiedene	150	mit/ohne Metastasen mit/ohne Extrainfiltr.	↓	N bis ↑	N bis ↑	↑↑	N	N
MARGRAF (58)	1957	Rektum Magen	24 36	– –	↓ ↓↓	↑ ↑↑	↑ ↑↑	↑↑ N	↑ ↑↑	↑ N
MINER, ALLING und MORTON (59)	1960	Magen Rektum Bronchial	30 60 11	Unterteilung in Lokal/Fernausschreitung/ ans?	N bis ↓	↑ bis ↑↑	↑ bis ↑↑↑	↑	↑	N
PAPPELSKY u. SCHRANK (61)	1958	Bronchial andere	44 76	– –	↓ bis ↓↓	↑↑	↑↑↑	↑	N	u. N.
PETERMANN u. HOYNERS (63)	1948	Magen	36	–	↓↓	↑↑	↑		N	~
SCHRETZER, BARTSCH u. STEMEK (74)	1964	Carcinome Sarkome	22 10	nach 10 Monaten an Ta gest./lebend	↓ ↓↓↓	~ ↑↑	N bis ↑ ↑↑	↑ ↑	N N	N ↓↓
SCHRETZER u. BARTSCH (75)	1964	Magencarcinom	10	2 Jahre behandelt/ gestorben	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	↑	~	↓↓
STEFARTH (81)	1960	verschiedene	8	Früh/Fortgeschr.	bis ↓	~ ↑	~ ↑	~	~	~
SCHUFFY, SCHÜLER u. TRAUTSCH (84)	1960	verschiedene	100	metastasenfrei u. mit kurzer Anamnese	↓	↑	↑↑	↑	↑	~
ZETTEL u. ENDRESS (96)	1967	Bronchial Magen andere	80 30 60	mit/ohne Metastasen	↓	↑	↑↑	N	N bis ↑	N
ZETTEL, KNEDEL, ENDRESS u. ENDRESS u. (97)	1965	Bronchial andere	88 10	mit/ohne Metastasen mit/ohne Extrainfiltr.	↓↓ ↓	↑↑ ↑	↑↑ ↑	↑ N	N bis ↑ N bis ↑	N N

Zeichenerklärung: N = Normalwerte
o.N. = Werte an oberer Normgrenze
– = keine Angaben
↑ /↓ = Werte leicht erhöht /erniedrigt
↑↑ /↓↓ = Werte stark erhöht /erniedrigt
↑↑↑/↓↓↓ = Werte sehr stark erhöht /erniedrigt

Carcinomtyp	Stadium nach TNM-System	Fallzahl	Gesamteiweiß (g%)	Albumin (rel%)	α-Globuline (rel%)	α_2-Globuline (rel%)	β-Globuline (rel%)	γ-Globuline (rel%)	BSG 1.Stunde mm n.W.	BSG 2.Stunde mm n.W.
Bronchial-Ca.	I	n= 26	$\bar{x}$ = 7,358 s = 0,601	$\bar{x}$ = 51,69 s = 7,33	$\bar{x}$ = 3,77 s = 0,91	$\bar{x}$ = 9,92 s = 2,62	$\bar{x}$ = 13,93 s = 2,84	$\bar{x}$ = 20,89 s = 5,68	$\bar{x}$ = 33,73 s = 28,24	$\bar{x}$ = 56,33 s = 36,75
	II	n= 7	$\bar{x}$ = 7,357 s = 0,686	$\bar{x}$ = 50,57 s = 8,52	$\bar{x}$ = 4,00 s = 0,82	$\bar{x}$ = 10,14 s = 2,41	$\bar{x}$ = 13,00 s = 2,59	$\bar{x}$ = 22,29 s = 7,76	$\bar{x}$ = 34,43 s = 19,60	$\bar{x}$ = 60,43 s = 37,32
	III	n= 45	$\bar{x}$ = 7,160 s = 0,646	$\bar{x}$ = 48,78 s = 6,48	$\bar{x}$ = 4,42 s = 1,49	$\bar{x}$ = 11,96 s = 3,39	$\bar{x}$ = 13,91 s = 1,88	$\bar{x}$ = 20,93 s = 4,97	$\bar{x}$ = 41,11 s = 29,83	$\bar{x}$ = 64,07 s = 36,57
	IV	n= 33	$\bar{x}$ = 7,368 s = 0,634	$\bar{x}$ = 48,68 s = 5,80	$\bar{x}$ = 4,41 s = 1,33	$\bar{x}$ = 12,18 s = 3,19	$\bar{x}$ = 14,14 s = 2,63	$\bar{x}$ = 20,65 s = 6,05	$\bar{x}$ = 38,14 s = 33,27	$\bar{x}$ = 63,36 s = 30,88
Colon-Rectum-Ca.	I	n= 7	$\bar{x}$ = 7,083 s = 0,530	$\bar{x}$ = 53,46 s = 6,24	$\bar{x}$ = 3,88 s = 1,08	$\bar{x}$ = 8,79 s = 2,64	$\bar{x}$ = 14,12 s = 2,33	$\bar{x}$ = 19,75 s = 5,83	$\bar{x}$ = 19,46 s = 19,42	$\bar{x}$ = 38,80 s = 24,73
	II	n= 35	$\bar{x}$ = 7,060 s = 0,489	$\bar{x}$ = 54,64 s = 5,30	$\bar{x}$ = 3,80 s = 0,83	$\bar{x}$ = 9,37 s = 1,66	$\bar{x}$ = 14,20 s = 2,26	$\bar{x}$ = 18,09 s = 4,84	$\bar{x}$ = 24,38 s = 15,47	$\bar{x}$ = 38,85 s = 20,48
	III	n= 17	$\bar{x}$ = 6,724 s = 0,100	$\bar{x}$ = 49,41 s = 7,72	$\bar{x}$ = 4,00 s = 1,17	$\bar{x}$ = 10,12 s = 2,60	$\bar{x}$ = 14,35 s = 3,08	$\bar{x}$ = 22,71 s = 6,43	$\bar{x}$ = 37,67 s = 21,96	$\bar{x}$ = 64,60 s = 37,84
	IV	n= 24	$\bar{x}$ = 7,175 s = 0,548	$\bar{x}$ = 50,45 s = 8,16	$\bar{x}$ = 4,50 s = 1,06	$\bar{x}$ = 11,29 s = 2,26	$\bar{x}$ = 13,60 s = 1,69	$\bar{x}$ = 20,20 s = 5,64	$\bar{x}$ = 30,88 s = 22,63	$\bar{x}$ = 61,67 s = 39,05
Magen-Ca.	I	n= 6	$\bar{x}$ = 7,300 s = 0,711	$\bar{x}$ = 55,00 s = 6,82	$\bar{x}$ = 3,17 s = 0,98	$\bar{x}$ = 9,17 s = 2,93	$\bar{x}$ = 13,67 s = 1,03	$\bar{x}$ = 18,33 s = 4,23	$\bar{x}$ = 6,80 s = 5,36	$\bar{x}$ = 17,60 s = 13,20
	II	n= 10	$\bar{x}$ = 6,580 s = 0,915	$\bar{x}$ = 52,60 s = 4,96	$\bar{x}$ = 4,20 s = 1,34	$\bar{x}$ = 8,60 s = 1,96	$\bar{x}$ = 16,70 s = 2,40	$\bar{x}$ = 18,30 s = 4,16	$\bar{x}$ = 13,67 s = 8,83	$\bar{x}$ = 36,89 s = 19,83
	III	n= 28	$\bar{x}$ = 6,693 s = 0,741	$\bar{x}$ = 51,50 s = 6,77	$\bar{x}$ = 4,64 s = 1,50	$\bar{x}$ = 10,86 s = 2,24	$\bar{x}$ = 16,14 s = 2,68	$\bar{x}$ = 18,07 s = 4,80	$\bar{x}$ = 24,14 s = 21,14	$\bar{x}$ = 37,24 s = 26,74
	IV	n= 56	$\bar{x}$ = 6,664 s = 0,599	$\bar{x}$ = 48,35 s = 6,33	$\bar{x}$ = 4,98 s = 1,19	$\bar{x}$ = 11,39 s = 2,48	$\bar{x}$ = 16,03 s = 2,17	$\bar{x}$ = 20,20 s = 5,74	$\bar{x}$ = 33,03 s = 26,08	$\bar{x}$ = 64,29 s = 36,04
Oesophagus-Cardia-Ca.	III (Papier)	n= 25	$\bar{x}$ = 7,140	$\bar{x}$ = 50,04 s = 7,47	$\bar{x}$ = 4,28 s = 1,37	$\bar{x}$ = 10,56 s = 2,27	$\bar{x}$ = 14,12 s = 2,35	$\bar{x}$ = 21,00 s = 5,26	$\bar{x}$ = 25,20	$\bar{x}$ = 46,03
	III (Acetatfolie)	n= 10	s = 0,611	$\bar{x}$ = 50,50 s = 5,42	$\bar{x}$ = 4,00 s = 0,95	$\bar{x}$ = 11,70 s = 1,42	$\bar{x}$ = 15,20 s = 2,57	$\bar{x}$ = 18,60 s = 4,90	s = 19,71	s = 37,46
	IV (Papier)	n= 30	$\bar{x}$ = 6,753	$\bar{x}$ = 48,66 s = 6,42	$\bar{x}$ = 4,47 s = 1,22	$\bar{x}$ = 10,63 s = 1,93	$\bar{x}$ = 14,10 s = 2,23	$\bar{x}$ = 21,80 s = 6,08	$\bar{x}$ = 31,59	$\bar{x}$ = 60,78
	IV (Acetatfolie)	n= 11	s = 0,640	$\bar{x}$ = 46,09 s = 7,52	$\bar{x}$ = 5,18 s = 1,84	$\bar{x}$ = 11,00 s = 4,27	$\bar{x}$ = 14,36 s = 2,95	$\bar{x}$ = 20,36 s = 5,13	s = 26,22	s = 33,69

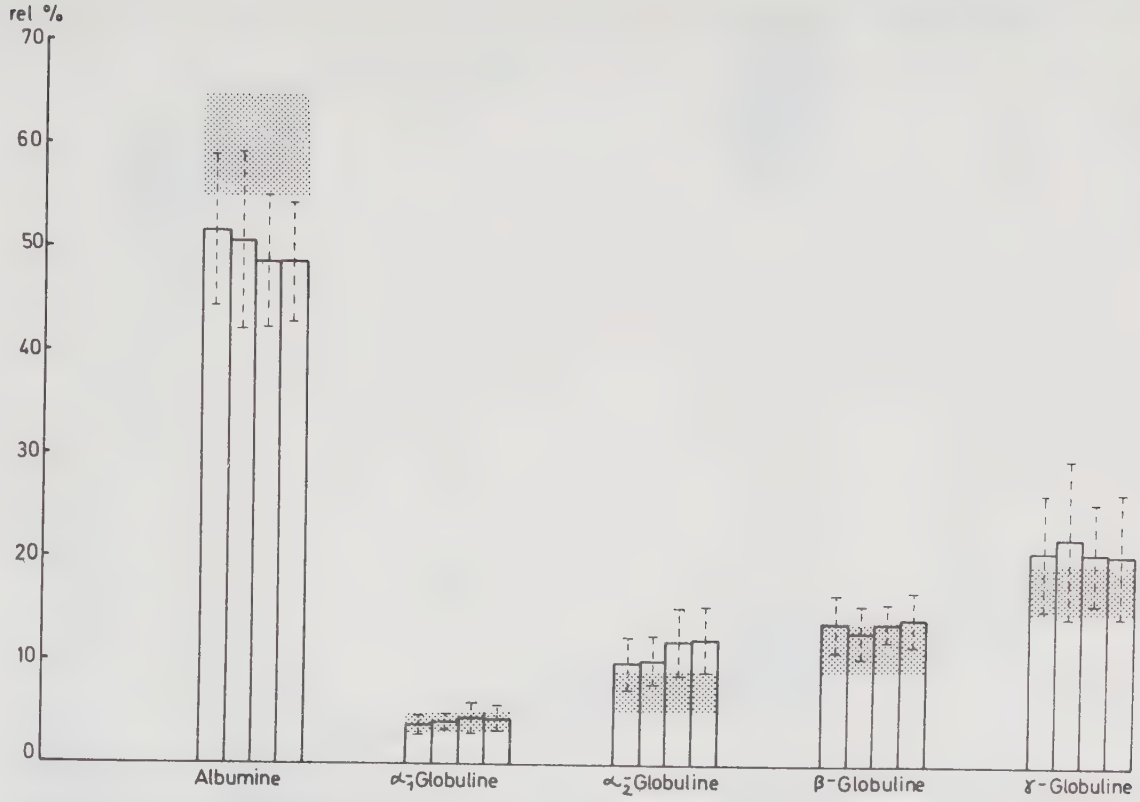

Abb. 1: Verhalten der papierelektrophoretischen Fraktionen beim Bronchialcarcinom in den Stadien I - IV. Säulenhöhe: Mittelwert. Gestrichelt: Standardabweichung. Dunkle Felder: Normbereiche.

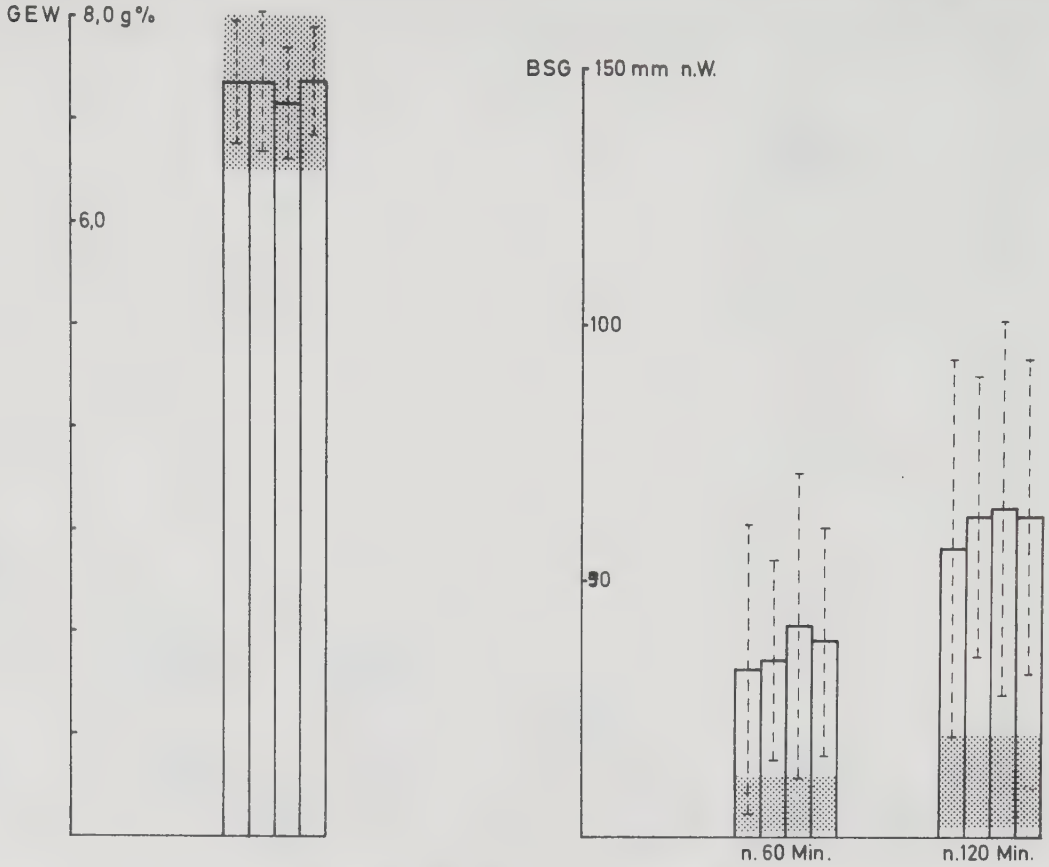

Abb. 2: GEW und BSG beim Bronchialcarcinom in den TNM-Stadien I - IV.
Säulenhohe: Mittelwerte. Gestrichelt: Standardabweichung ±. Dunkle Felder: Normbereiche

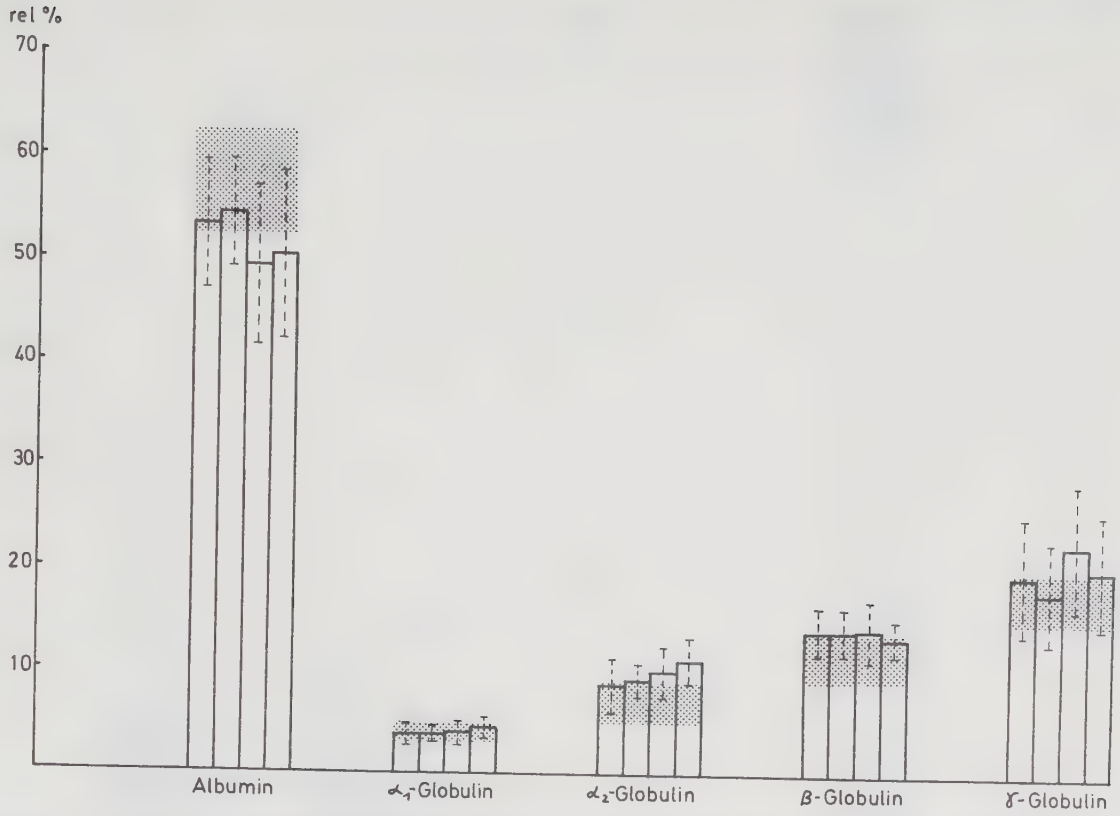

Abb. 3 : Verhalten der papierelektrophoretischen Fraktionen beim Dickdarmcarcinom in den Stadien I-IV des TNM - Systems. Dunkle Felder : Normbereiche .

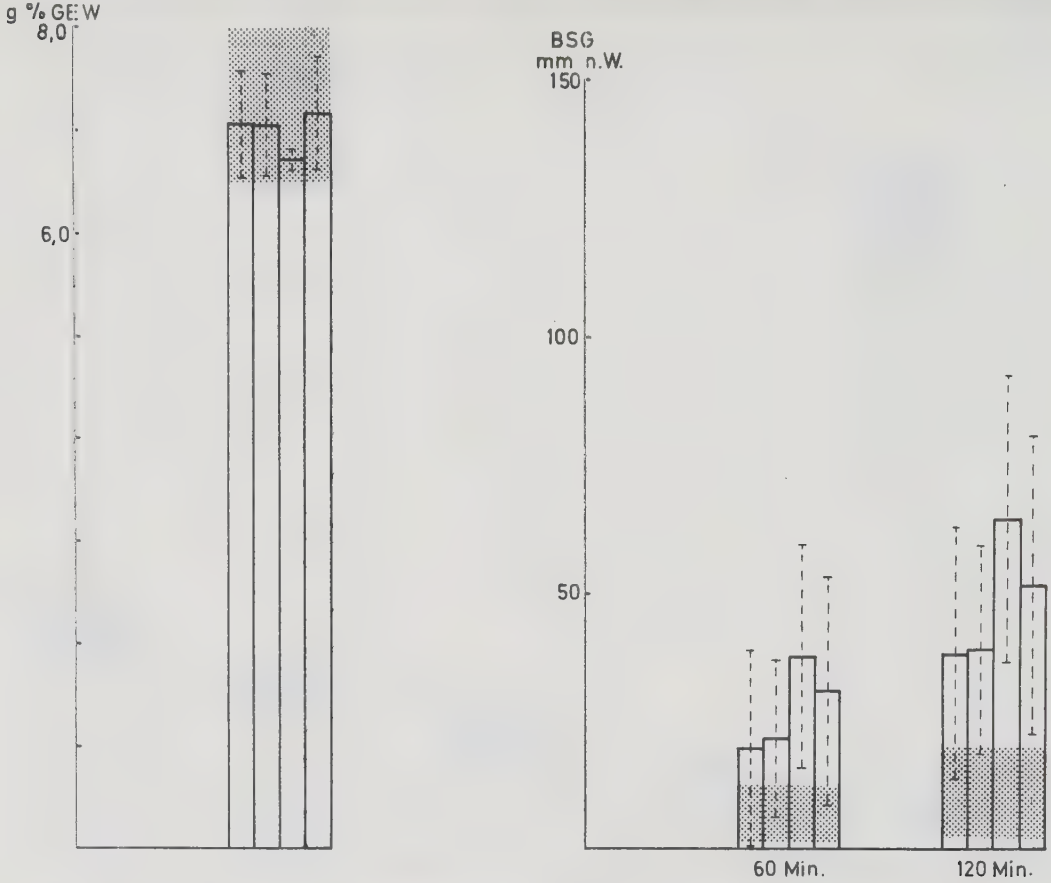

Abb. 4 : GEW und BSG beim Dickdarmcarcinom in den TNM - Stadien I - IV.
Dunkle Felder : Normbereich .

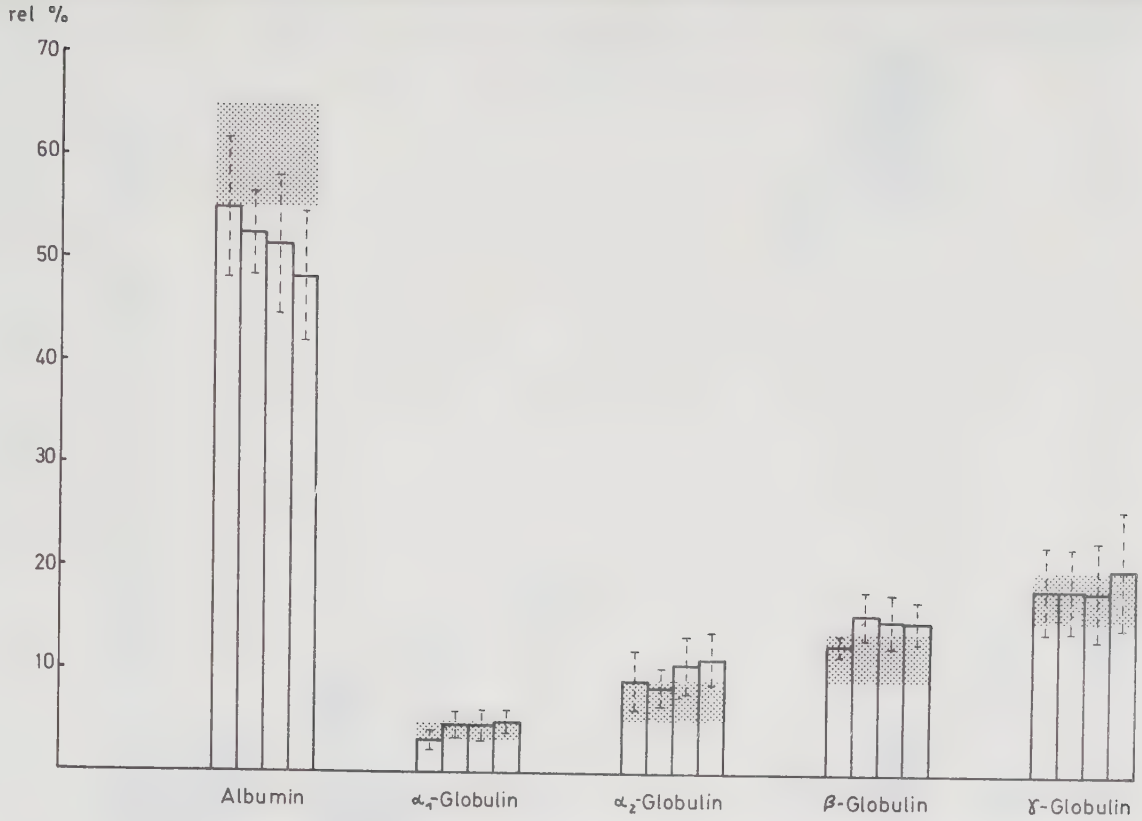

Abb. 5 : Verhalten der papierelektrophoretischen Fraktionen beim Magencarcinom in den Stadien I - IV nach dem TNM - System. Dunkle Felder : Normbereich.

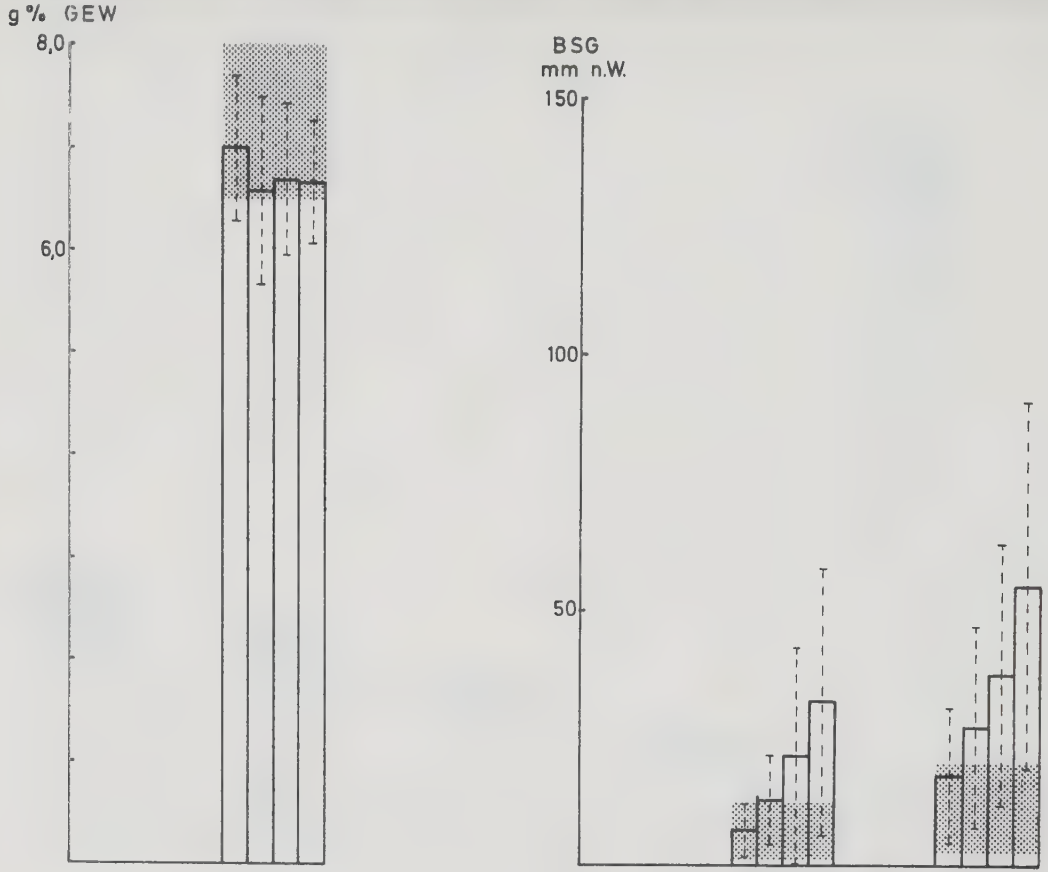

Abb. 6: GEW und BSG beim Magencarcinom in den TNM-Stadien I-IV
Dunkle Felder : Normbereich.

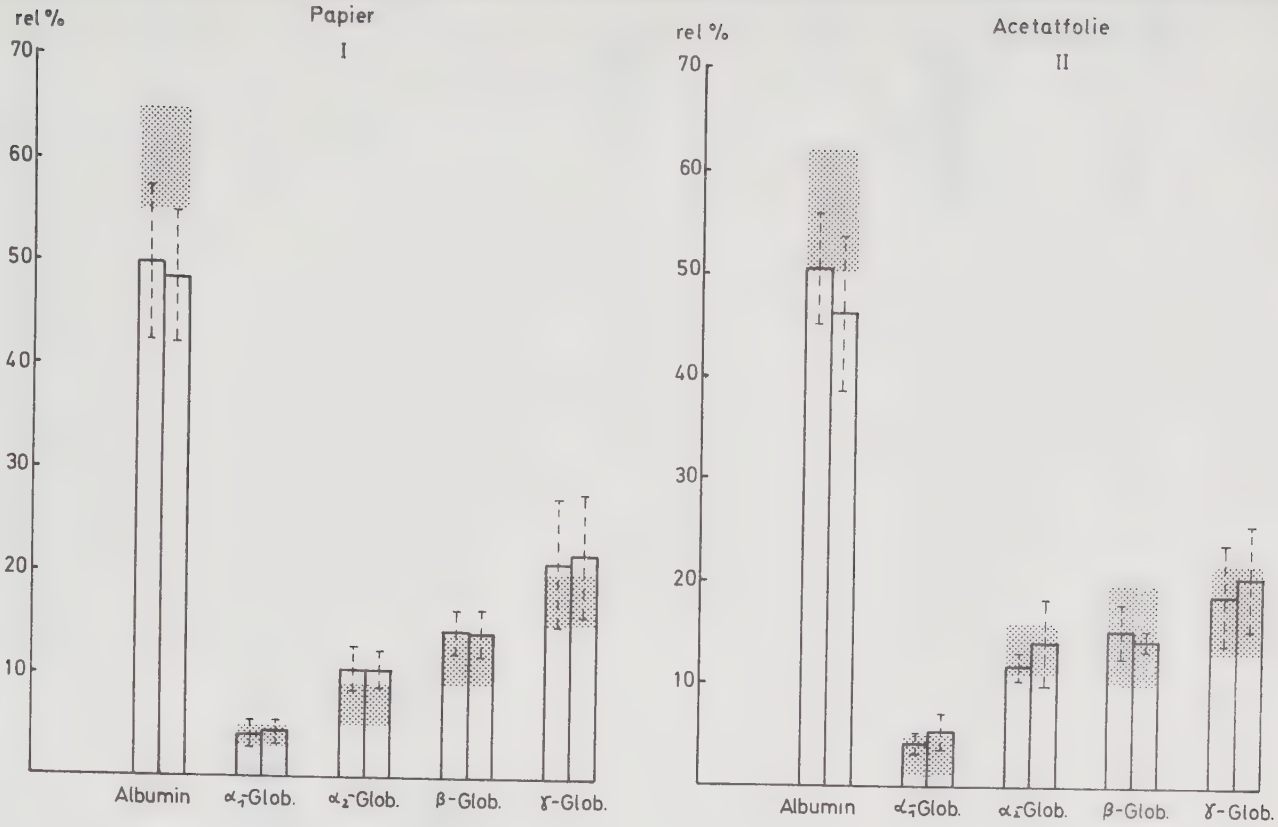

Abb. 7/ I und 7/ II : Verhalten der papierelektrophoretischen (I) und der acetatelektrophoretischen (II) Fraktionen beim Oesophagus - Cardia - Carcinom in den TNM - Stadien III und IV. Dunkle Felder : Normbereich

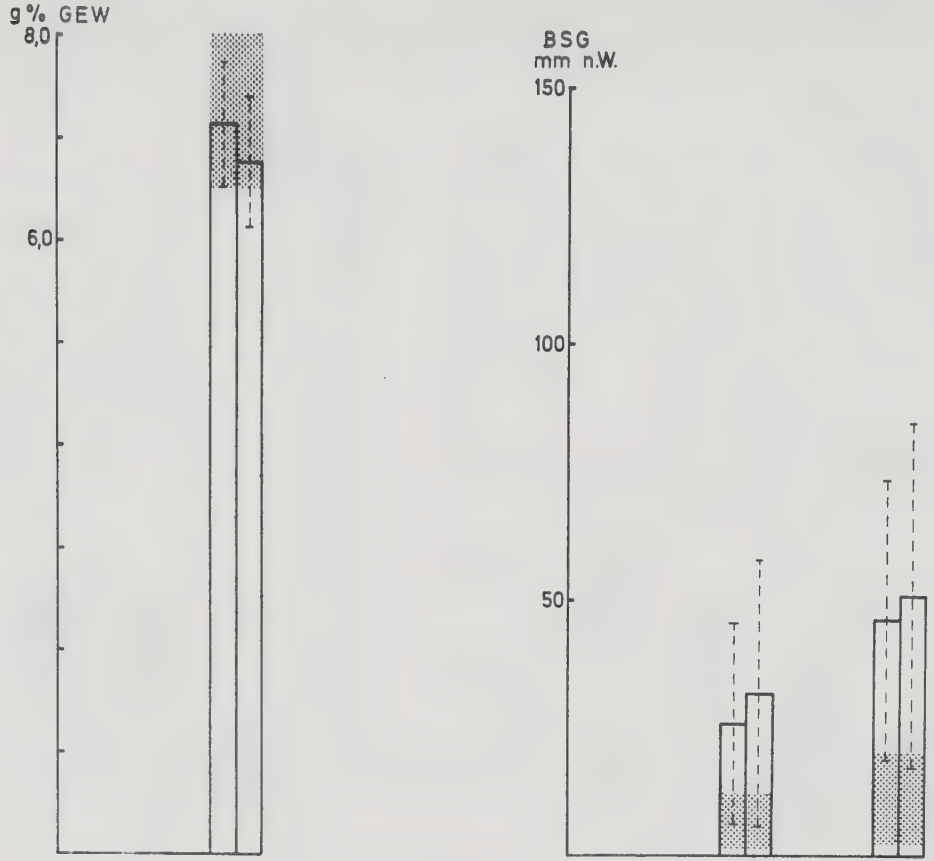

Abb. 8: GEW und BSG beim Oesophagus-Cardia-Carcinom in den TNM-Stadien III und IV

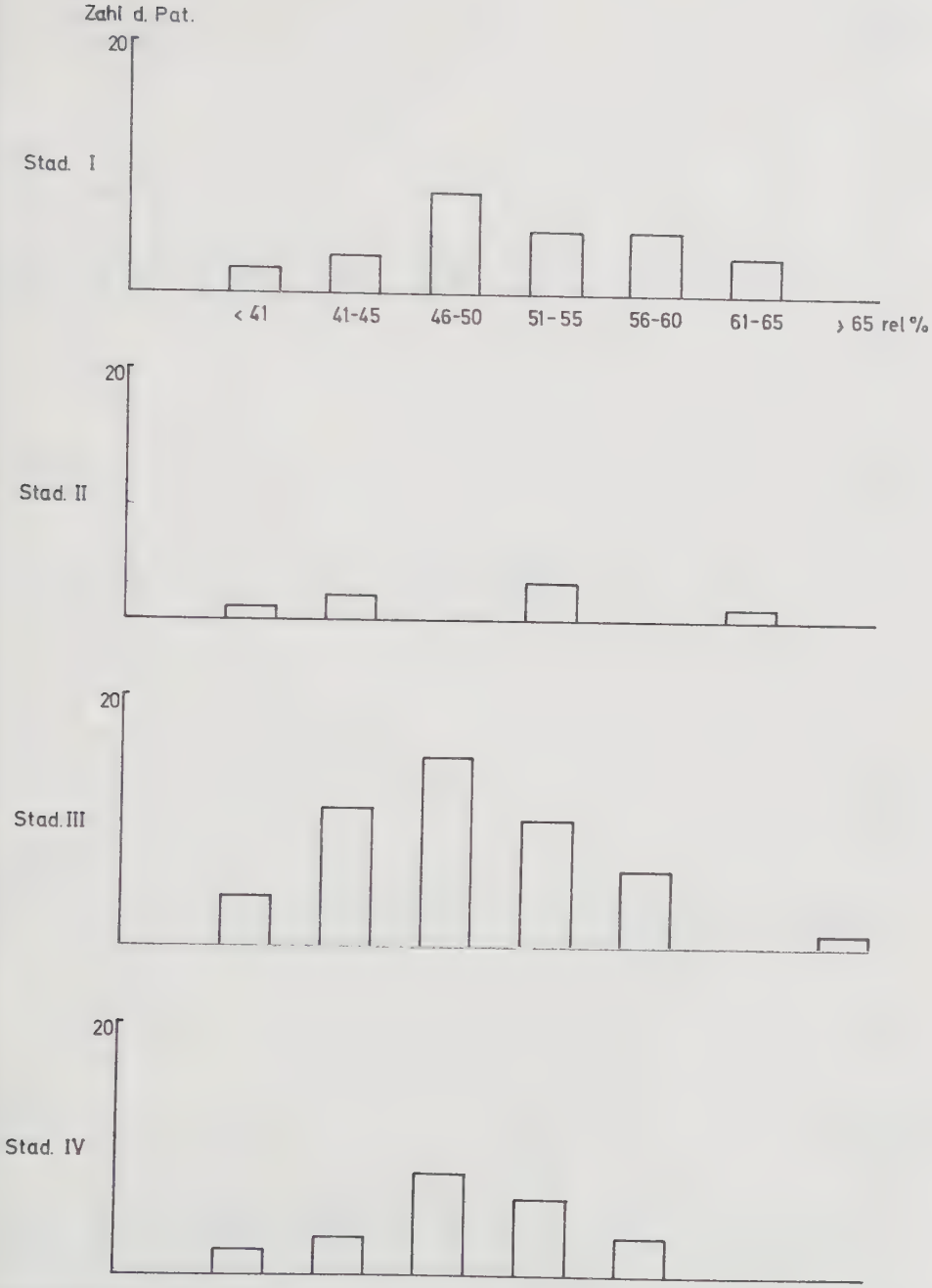

Abb. 9: Albuminverteilung in rel % beim Bronchial-Ca in den 4 Stadien des TNM Systems.

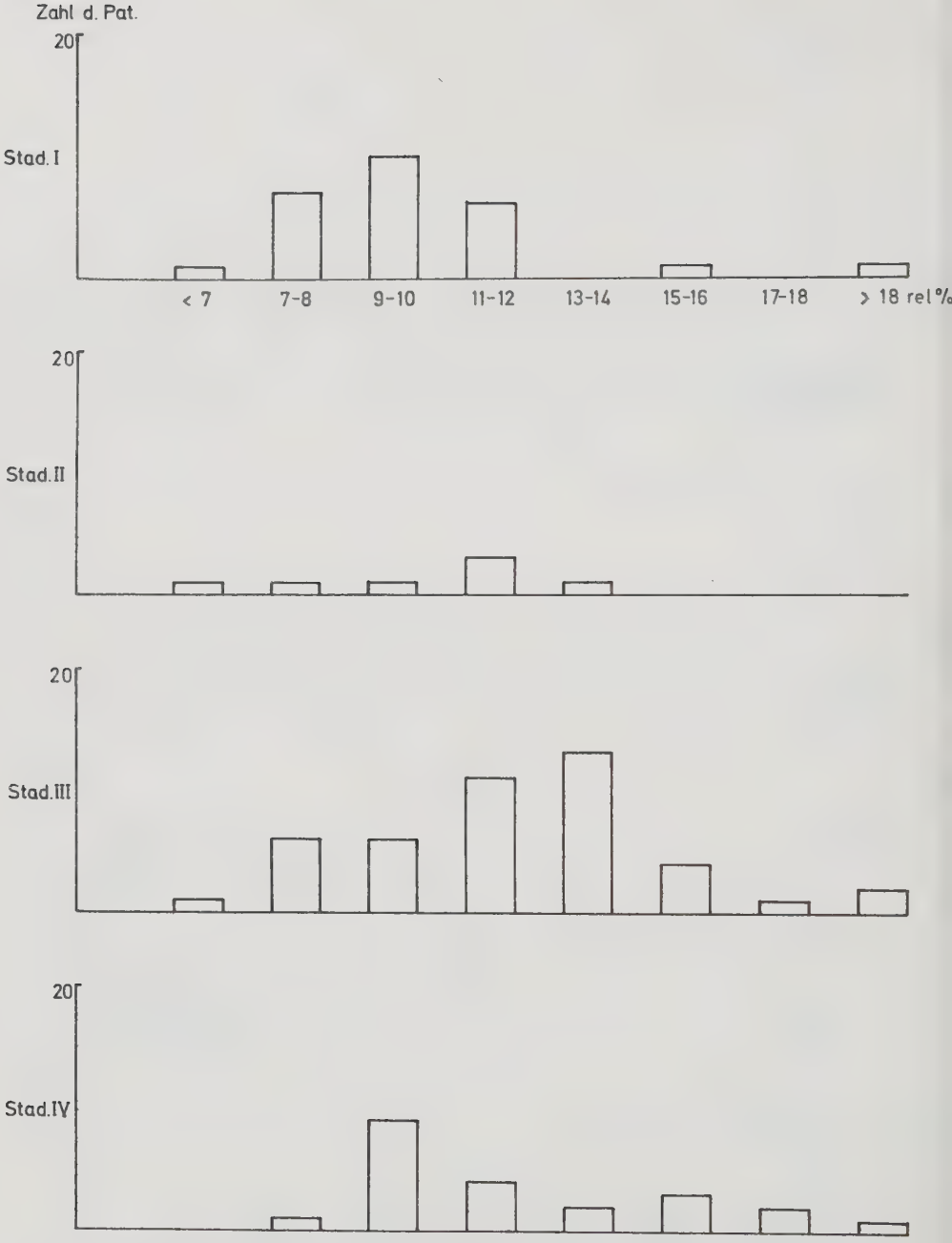

Abb. 10: α_2-Globulinverteilung in rel % beim Bronchial-Ca in den 4 Stadien des TNM-Systems.

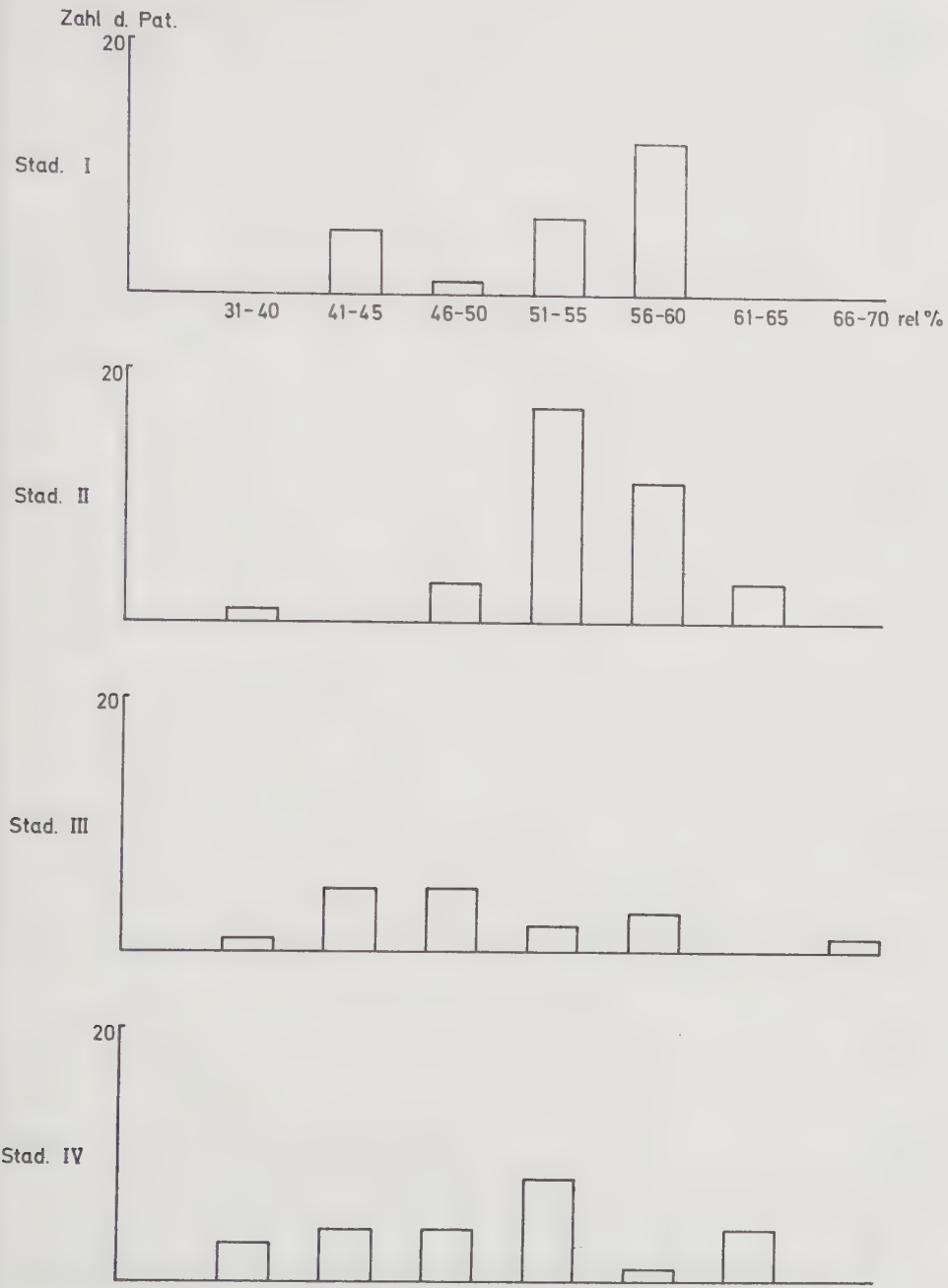

Abb. 11: Albuminverteilung in rel.% beim Dickdarmcarcinom in den 4 Stadien des TNM - Systems.

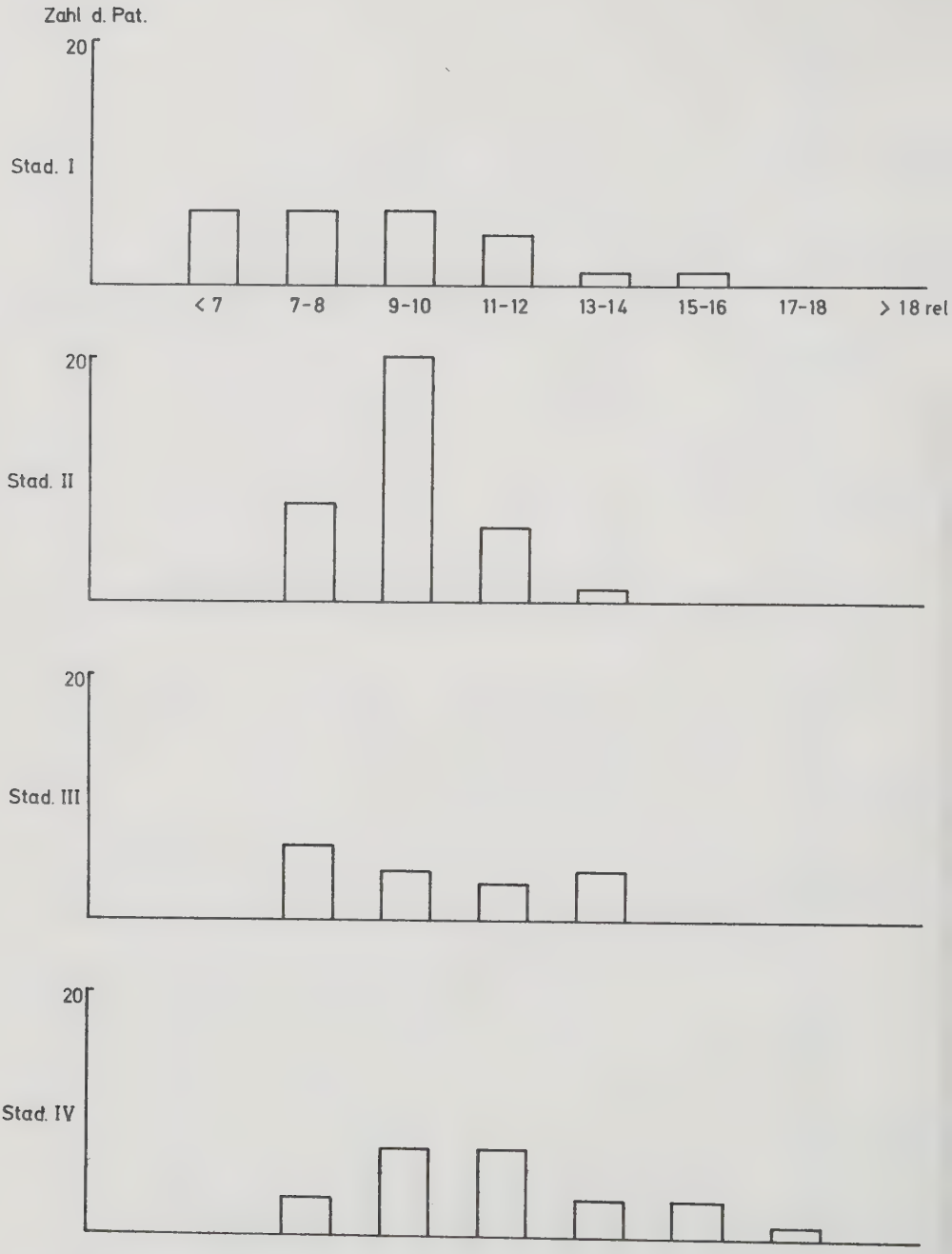

Abb. 12: α_2-Globulinverteilung in rel % beim Dickdarmcarcinom in den 4 TNM-Stadien.

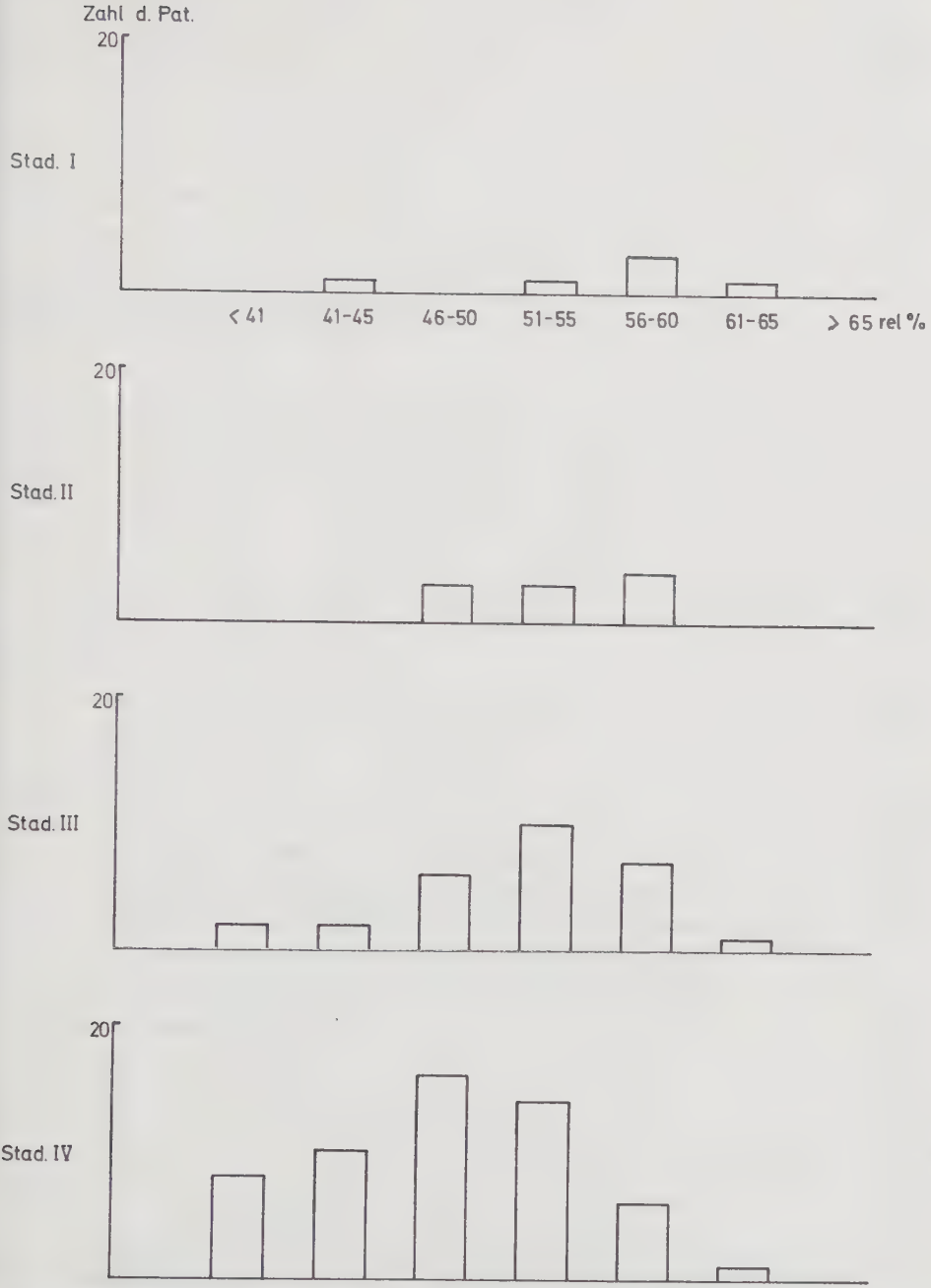

Abb. 13 : Albuminverteilung in rel % beim Magen-Ca in den 4 Stadien des TNM-Systems.

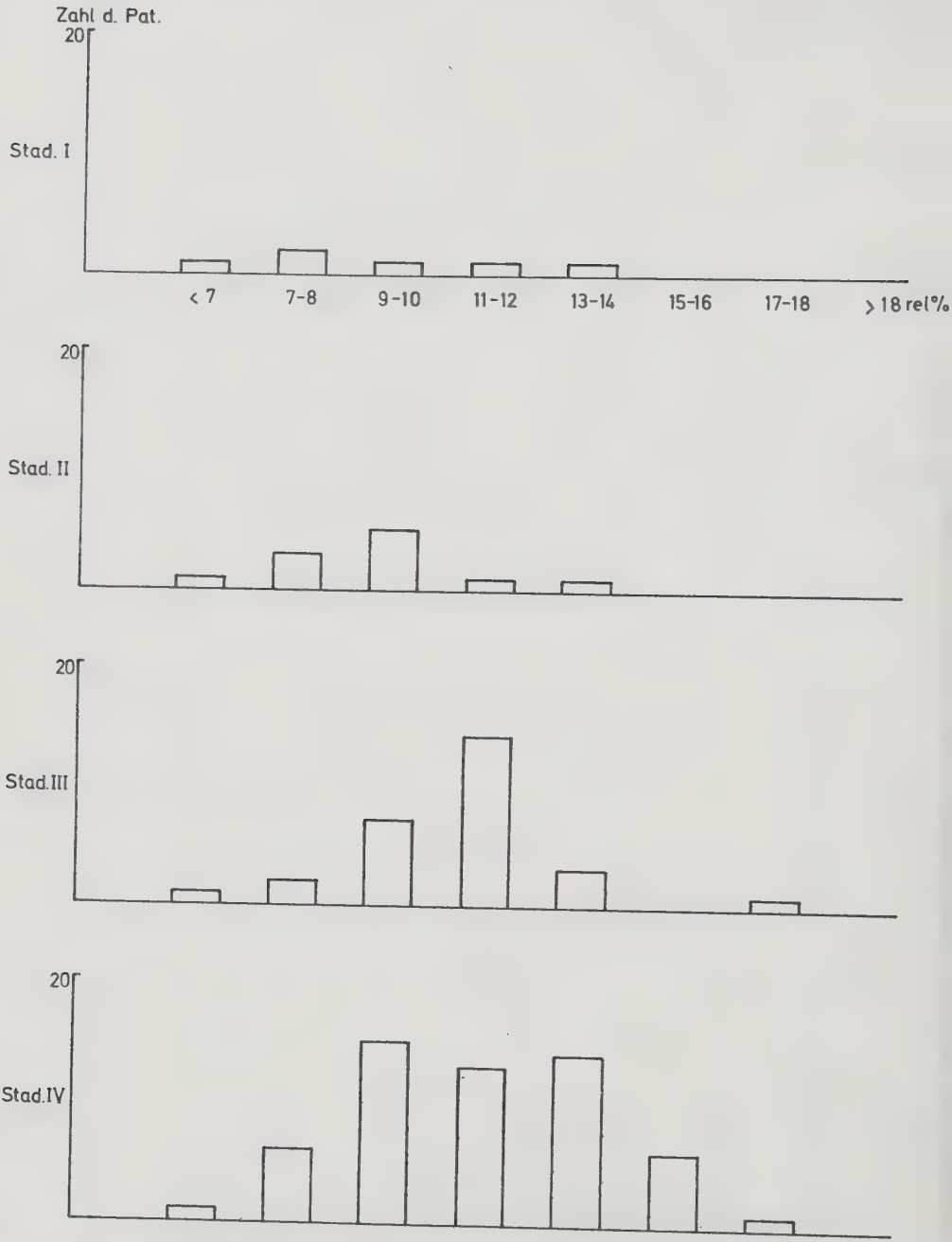

Abb. 14: α_2-Globulinverteilung in rel % beim Magen-Ca in den 4 Stadien des TNM-Systems

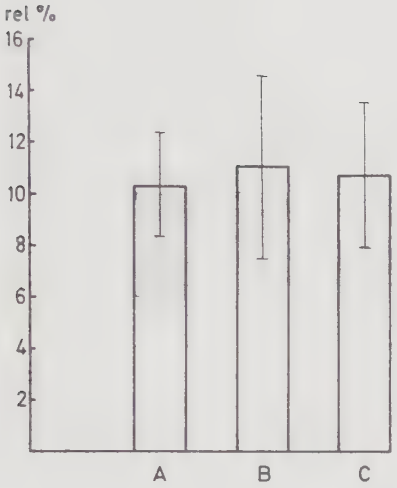

Abb. 15 : Die papierelektrophoretischen Werte der α_2-Globulin - Fraktion bei 38 Carcinomen mit histologisch gesicherten starken Entzündungszeichen (A), bei 12 Carcinomen mit histologisch gesicherten starken Nekrosen im Tumorbereich (B) und bei 13 Carcinomen mit histologischem Nachweis von starker Entzündung und starker Nekrose (C). Dunkle Felder : Normbereiche.

Hiermit danke ich Herrn Professor Dr. Rudolf Häring
für die Überlassung des Themas

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Dipl.-Ing. Ernst Brückner und seiner Ehefrau Maria in Ebenfurth/Niederösterreich am 8. Sept. 1943 geboren.

Nach mehrfachen Umzügen und Absolvieren der Grundschule in Braunschweig Besuch der Neuen Oberschule mit abschließendem Abitur 1963, ebenfalls in Braunschweig.

Beginn des Medizinstudiums im gleichen Jahr in Mainz, dort 1965 ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester in Wien, das weitere Sommersemester fünfmonatige Famulatur in Winnipeg /Canada und Fortworth/Texas.

Die folgenden fünf klinischen Semester an der Freien Universität Berlin, dort ärztliche Prüfung im Jahre 1969.
Ein Jahr Medizinalassistentenzeit.

Ab Januar 1971 ein Jahr Assistenzarzt in der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau-Nord.
Seither Tätigkeit als Assistenzarzt in der Städtischen Klinik für Lungenkrankheiten Heckeshorn.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198